

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

Palume lugeda taotluses [redacted] tähistatud info on konfidentsiaalseks (*academic info in confidence*).

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Hematoloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Tartu 51 014
1.3 Taotleja telefoninumber	[redacted]
1.4 Taotleja e-posti aadress	Mariken.Ross@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	N/a
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	N/a
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Mariken Ross
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	[redacted]
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Mariken.Ross@regionaalhaigla.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	N/a
2.2 Tervishoiuteenus.	<i>Seenja mükoosi (MF) või Sézary sündroomi (SS) ravi mogamulizumabiga, 1 viaal</i>
2.3. Taotluse eesmärk	
<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu	
2.4 Taotluse eesmärgi selge selgitus	
Taotluse eesmärk on lisada haigekassa tervishoiuteenuste nimekirja uus teenus ravimiga mogamulizumab, seenja mükoosi või Sézary sündroomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud varem vähemalt ühel korral süsteemset ravi.	

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (st sihtrühma suuline kirjeldus)	POTELIGEO on näidustatud seenja mükoosi või Sézary sündroomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud varem vähemalt ühel korral süsteemset ravi.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (vajadusel)	C84.0 (seenjas mükoos), C84.1 (Sézary sündroom)

3.3 Põhihaiguse või terviseseisundi iseloomustus

Antud taotluses käsitletakse mitte-Hodgkini lümfoomi alla kuuluvaid T-rakulisi lümfoome, spetsiifiliselt naha T-rakulisi lümfoome - seenjat mükoosi ja Sézari sündroomi.

Lümfoom on lümfotsüüte haarav hematoloogiline kasvaja, mida klassifitseeritakse kas Hodgkini lümfoomiks või mitte-Hodgkini lümfoomiks (NHL). Ligikaudu 80% lümfoomidest on NHL-d.

Organismis on kahte tüüpi lümfotsüüte, millest võivad areneda lümfoomid: B-lümfotsüüdid (B-rakud) ja T-lümfotsüüdid (T-rakud). T-rakulised lümfoomid moodustavad umbes 15% ja B-rakulised lümfoomid 85% NHL-idest (Lymphoma Research Foundation, 2021b).

T-rakuliste lümfoomide erinevaid vorme on palju ja naha T-rakuline lümfoom (CTCL) on üldine termin nende T-rakuliste lümfoomide kohta, mida iseloomustavad haiguse ilminguid nahas. CTCL koondab rühma äärmiselt haruldasi haigusi. Haigust iseloomustab küpsete T-rakkude ebanormaalse vohamine, rakkude infiltratsioon nahka ning avaldumine laikude, naastude, kasvajate ja/või erütrodermana (Parker & Bethaney, 2009).

Lisaks nahale võib CTCL hõlmata ka verd, lümfisõlmi ja siseorganeid ning erinevate organsüsteemide (nahk, lümf, veri ja siseorganid) haaratuse tase määrab ära patsiendi prognoosi. Seetõttu kasutatakse organsüsteemide haaratust haiguse staadiumite määramisel (Girardi & Edelson, 2000).

Umbes kaks kolmandikku CTCL-st klassifitseeritakse kas seenjaks mükoosiks (MF) või Sézary sündroomiks (SS) (Wilcox, 2017). Mõlema puhul on tegemist harva esineva haigusega.

Seenjas mükoos

Seenjas mükoos (*mycosis fungoides*; MF) on CTCL kõige levinum alatüüp ja moodustab umbes poole kõigist nahalümfoomidest. MF-i ja selle variantide aastane esinemissagedus on hinnanguliselt vahemikus 1/350 000 kuni 1/110 000. Meeste ja naiste suhe on 2:1. MF mõjutab valdavalt täiskasvanud inimesi (keskmine diagnoosi vanus: 55–60 aastat) (Orphanet, 2009).

MF võib igal patsiendil väljenduda erinevalt. Naha sümptomid võivad ilmuda laikude, naastude, kasvaja või erütrodermana (üle 80 protsendi nahka haarav punetus). Laigud (läbimõõduga 2-15 cm) on tavaliselt tasased, võivad ketendada ning meenutavad löövet; naastud on paksemad, sügelevad ning neid võib segi ajada ekseemi, psoriaasi või dermatiidiga (Girardi & Edelson, 2000; Lymphoma Research Foundation, 2021a).



Joonis 1 Kaugelearenenud MF-ide visuaalne esitus.

Allikas: Fujii, 2018.(25), Prince et al. 2009(26); Damasco et al. 2018(27)

Kasvajad väljenduvad kümmude või sõlmedena, läbimõõduga 1 cm või rohkem ja võivad haavanduda. Kasvajad arenevad kas juba olemasolevatest laikudest või naastudest, kuid võivad esineda ka *de novo* (Jonak et al., 2021). Ühel patsiendil võib esineda rohkem kui ühte tüüpi nahasümptomeid.



Joonis 2 Kasvajad arenesid olemasolevate laikude ja naastude vahetus läheduses (a). üksik kasvaja (b)

Allikas: (Jonak jt, 2021)

Erütrodermilise MF-iga patsientidel on hajusad, ketendavad, punased nahalööbed, mis võivad olla väga sügelevad (Lymphoma Research Foundation, 2021a). Kaugelearenenud MF-iga patsientidel on kasvajad, mis võivad haavanduda või immitseda ning olla äärmiselt valusad ning osutada fataalseks (Jonak et al., 2021).

MF on tavaliselt aeglaselt kulgev haigus. Enamike patsientide puhul ei ole MF kaugelearenenud ning on madala pahaloomulisusega kasvaja. Progresseerumine laikude staadiumist kasvaja staadiumisse võtab tavaliselt mitmeid aastaid (Willemze et al., 2005).

Siinkohal on oluline rõhutada, et mogamulizumabi ravi saavate patsientide sihtrühmaks on kaugelearenenud haiguse staadiumi jõudnud patsiendid.

MF-i diagnoosimiseks on olulised haiguslugu, füüsiline läbivaatus ja naha biopsia. Diagnoosimiseks võivad olla vajalikud ka lümfisõlmede uurimine, vereanalüüsid ja muud testid, nagu vere voolutsütomeetria, kogu keha kompuutertomograafia või positronemissioontomograafia.

Sézary sündroom

Sézary sündroom (SS) on palju haruldasem ja juba diagnoosimisel agressiivsem haiguse vorm, mille prognoos on MF-iga võrreldes oluliselt halvem (Parker & Bethaney, 2009). **Sézary sündroomi (SS) aastane esinemissagedus** on 1/10 000 000 ja moodustab 3–5% kõigist CTCL juhtudest (Orphanet, 2013; Swerdlow et al., 2016).



SS-i iseloomustab erüthroderma, ebatüüpiliste T-rakkude olemasolu veres (Sézary rakud) ja sageli laienenud lümfisõlmed. Nahale ilmub ulatuslik punane sügelev lööve ning kaasneva võib naha pindmise kihi eraldumine. Nahal kaob temperatuuri regulatsioon ja patsiente vaevab külmatunne. Osadel patsientidel lisanduvad laigud ja kasvajakud. Lisaks elukvaliteeti häirivale sügelusele kaasnevad sagedased *Staphylococcus aureus*'e nahainfektsioonid. Käte ja jalgade nahk võib muutuda väga paksuks ja pragunenuks (keratoderma). Patsientidel võivad esineda muutused küüntes, juustes või silmalaugudes. Sézary sündroomi puhul areneb haigus kiiremini kui MF korral (Lymphoma Research Foundation, 2021a).

Joonis 3 SS erüthroderma ja palmo-plantaar hüperkeratoos

Source: (Jonak et al., 2021).

Sézary sündroomi diagnoosimiseks kasutatakse samu protseduure, mida kasutatakse CTCL teiste vormide diagnoosimiseks. Lisaks vere voolutsütomeetria on SS-i diagnoosimiseks ja staadiumi määramiseks sageli vaja kompuutertomograafiat, PET- või MRT-uuringuid, et teha kindlaks, kas kasvaja on levinud lümfisõlmedesse või muudesse elunditesse.

Samas kinnitavad spetsialistid, et alati ei ole võimalik omavahel eristada kaugelearenenud MF-i ja SS-i (Hagberg & Osmanovic, 2020).

Kaugelearenenud staadiumis MF ja SS mõjutavad oluliselt patsiendi elukvaliteeti

Nii MF-i kaugelearenenud vormi kui ka SS korral on tegemist äärmiselt kurnava ja halva prognoosiga verevähiga, mida täiendavalt komplitseerivad ulatuslikud nahamuutused. Just nahaga kaasnevad muutused mõjutavad olulisel määral patsientide elukvaliteeti (Williams et al., 2020).

Naha sümptomid on välimust moonutavad, sügelevad, valusad, takistades patsientidel uinumist ning rahulikku magamist (Kim et al., 2018). Nahamoonutused võivad põhjustada patsientide enesekindluse langust, eriti kui seisund avaldub nähtavates piirkondades nagu nägu, käed või jalad (Beynon et al., 2015). Patsientide vaimne tervis ja emotsionaalne seisund on habras, esineb depressiooni, pettumus-, piinlikkus- ja väsimustunnet (Demierre et al., 2006). Elukvaliteedi uuringus, milles osales 630 CTCL

patsienti, oli 94% patsientidest murest haiguse tõsiduse pärast ja 80% mures haigusesse suremise pärast (Beynon et al., 2015; Demierre et al., 2006).

CTCL mõju sotsiaalsele suhtlusele võib olla ulatuslik, patsiendid tunnevad sageli, et nad jäävad ilma oma sotsiaalsest elust ja suhetest (Demierre et al., 2006), haigus takistab osalemist spordis või hobidega tegelemist (Selman et al., 2015) Füüsilisest kontaktist tulenev valu võib piirata füüsilist lähedust (Selman et al., 2015).

CTCL-il on ka laiem sotsiaalne mõju, kuna see võib mõjutada pereelus osalemist ja töөлkäimist (Demierre et al., 2006). CTCL-iga elavate inimeste sõnadega: "see võtab täielikult ära teie enesekindluse just selle tõttu, kuidas te välja näete ja haigus on teie näol ja kätel, nahal ja juustel, te ei saa seda inimeste eest varjata. See on stressitekitav ja piinlik ... inimesed väldivad endiselt nahahaigustega inimesi" (Beynon et al., 2015).

Elulemus

MF/SS-ga patsientide elulemuse prognoos põhineb *European Organisation for Research and Treatment of Cancer's* (EORTC) staadiumite klassifikatsioonil. Patsientidel, kelle MF diagnoositi varajases staadiumis (IA, IB ja IIA), on elulemus sarnane üldise populatsiooni elulemusega (Zackheim et al., 1999). IIB staadiumi patsientidel on eeldatav keskmine elulemus diagnoosimisest 4,7 aastat, IVB staadiumi patsientidel 1,4 aastat ning SS-ga patsientidel 3,1 aastat (Agar et al., 2010). Ühendkuningriigi haiglate andmebaasi HES põhjal läbiviidud uuringus leiti, et nende MF patsientide elulemus kes alustasid oma teist süsteemset ravi oli 18 kuud ning SS-patsientide keskmine elulemus oli 12 kuud (HES andmebaasi uuring).

Haiguse ravi

Tegemist on harva esineva ning kliiniliselt heterogeense haigusega, mistõttu on ka haiguse ravi puudutav kliiniline tõendus piiratud. MF-i ja SS-i ravi peamine eesmärk on pikendada haiguse remissiooniperioode (Hagberg & Osmanovic, 2020), saavutada kontroll haigussümptomite üle ja tagada patsiendile rahuldav elukvaliteet, vältides samal ajal raviga seotud toksilisust (Hagberg & Osmanovic, 2020).

Haiguse staadium on peamine, mille alusel määratletakse, millist ravi tuleks kasutada (Regionala cancercentrum i samverkan, 2022). Nahale suunatud ravimeetodeid (SDT) soovitatakse kasutada MF-i varases staadiumis, süsteemseid ravimeetodeid kaalutakse tavaliselt refraktaarse MF-i varajases staadiumis ja kaugelearenenud staadiumites ning kõigis SS staadiumites.

Allogeensete tüvirakkude siirdamine (aSCT) on ainus ravi, mis võib olla seotud pikaajalise remissiooniga või mõnikord isegi raviga MF/SS-ga patsientidel (Trautinger et al., 2017). Kuid aSCT on soovitatav ainult heas tervislikus seisundis olevatele, enamasti noorematele patsientidele, haiguse kaugelearenenud staadiumis (Regionala cancercentrum i samverkan, 2022).

Ravikäsitlus Eestis

Hindamaks Eesti ravikäsitlust viidi läbi andmebaasi otsing 2017. – 2021. aastal PERHis ravi saanud MF ja SS patsientide osas.

Eestis on patsiendid saanud keskmiselt 3 raviliini (sinna hulka on arvestatud ka ravi PUVAgas).

Ravivajadus diagnoosimisel on Sezary sündroomi korral on 100%. MF ravivajadus diagnoosimisel on varieeruv ning raviotsuste tegemisel võetakse arvesse naha kollete staadium. Laigu ja naastu staadiumis on raviks kasutatud PUVA, suukaudset metotreksaati (MTX), MTX kombinatsioonis peginterferooniga (IFNa), IFNa monoterapiat, MTX monoterapiat ning glükokortikosteroide.

Naastu/tuumori staadiumis on kasutatud immuunkemoteraapiat: CHOP, CHOEP, platinaprepaadil põhinevat ravi ning kiiritusravi.

Ravikäsitus MF puhul:

Enamus (ca 90%) patsientidest on diagnoositud haiguse algstaadiumis (naastu, laigu faasis) dermatoloogide poolt.

2017. -2021. aastal esmaselt diagnoositud MF puhul on kasutatud järgnevat esmaliiniravi:

- 3 patsienti jälgimisel, spetsiifilise ravita
- 4 patsiendil on alustatud esmaliinis PUVA raviga
- 2 patsienti saanud suukaudset MTX
- 1 patsient saanud kiiritusravi

Teise liini ravi vajadus esines 2 patsiendil. Kasutatati IFNa kombiatsioonis suukaudse MTX. 1 patsient liikus edasi järgnevasse raviridadesse (CHOP / DHAP).

Ravikäsitus Sezary sündroomiga patsientidel:

Sezary sündroomiga patsiendid on vajanud ravi koheselt, diagnoosimisel

- 2 patsiendil alustatud esmaliinis keemiaravi (nendest 1 *ex lethalis*)
- 1 suukaudse MTX > II raviliinis jätkatud süsteemse keemiaraviga
- 1 patsient saanud II raviliinis CHOEP, III raviliinis kogu naha *electron-beam* kiiritusravi (alustatud 2022a)
- 1 patsient surnud enne ravi alustamist

Katmata vajadus ravis

On oluline rõhutada, et efektiivsed ravivalikud kaugelearenenud haiguse puhul puuduvad. Kättesaadava ravi juures on T-rakulise lümfoomi patsientide prognoos halvem kui B-rakulise lümfoomiga patsientidel (Norra vähiregister, 2019). Kasutatakse peamiselt keemiaravi, kuid T-rakulised lümfoomid ei ole allu keemiaravile ning keemiaravi efektiivsus jääb madalaks (Hagberg & Osmancevic, 2020).

Olemasolevad ravimeetodid suudavad harva esile kutsuda pikaajalisi remissioone (Trautinger et al., 2017).

Esineb katmata vajadus kõrge ravivastuse määraga ravi järele, mis võimaldaks rohkematel patsientidel saavutada pikaajalist remissiooni (Hagberg & Osmancevic, 2020).

Mogamulizumabi asukoht ravis

Mogamulizumab (Poteligeo®) on näidustatud MF/SS-ga patsientidele, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühte süsteemset ravi (Mogamulizumab SmPC, 2022).

Mogamulizumab on humaniseeritud IgG1 kappa immunoglobuliin, mis seondub selektiivselt CCR4-ga, G valguga seotud retseptoriga, mis on seotud lümfootsüütide liikumisega erinevatesse elunditesse, sealhulgas nahka (Mogamulizumab SmPC, 2022). CCR4 ekspresseeritakse mõningate vähirakkude pinnal, sealhulgas T-rakuliste pahaloomuliste kasvujate korral nagu seenjas mükoos või Sézary sündroom, millele on omane CCR4 ekspressioon.

Mogamulizumab on uudne immunomoduleeriv ravi ning ainus olemasolev ravi, mis on suunatud konkreetsetele pahaloomulistele T-rakkudele kõigis neljas haigussektoris (veri, nahk, siseorganid, lümfisõlmed). Eriti oluline on see aga vere hõlmatus korral, kuna haiguse avaldumine veres seostub lühenenud elumuse ja haiguse progresseerumise suurenenud riskiga ning mogamulizumab on võimalus nende patsientide oodatava eluea märkimisväärselt pikendamiseks (Agar et al., 2010; Olsen et al., 2007). Nii kliiniliste andmete kui ka ekspertarvamuse põhjal pakub mogamulizumab kõrgemat ravivastuse määra ja pikendab aega järgmise ravi alustamiseni .

Kuna ravimi toimemehhanism kasutab keha enda immuunsüsteemi, võib see mõjutada ka järgnevate raviridade efektiivsust (Ühendkuningriigi ekspertide intervjuu; NICE taotlus; Kyowa Kirin, 2019) nii patsientide elukvaliteedi ja hakkamasaamise osas kui ka progressioonivaba elulemuse (PFS) ja järgmise ravi alustamise aja (TTNT) osas.

Epidemioloogia

Mõlema haiguse näol on tegemist harva esineva haigusega.

Eesti Haigekassa andmepäringu (27.01.2022) põhjal on unikaalsete isikute arv aastate (2019 kuni 2021) ja diagnooside (C84.0 ja C84.1) lõikes nii raviarvete kui ka retseptiravimite info alusel järgmine:

Tabel 1 C84.0 ja C84.1 unikaalsete isikute arv 2019 – 2021, Eesti Haigekassa andmepäring.

Aasta	Isikuid tk (C84.0)	Isikuid tk (C84.1)
2019	37	1-4
2020	42	1-4
2021	41	1-4

Kuna haigekassa statistikas leiduv patsientide arv ei kattu spetsialistide arvamisega, siis sai teostatud täiendav päring Eesti Vähiregistrist.

Eesti Vähiregistri andmed seenja mükoosi C84.0 ja Sezary sündroomi (C84.1) esmasjuhtude arvu ning levimus osas on väljatoodud allolevas tabelis.

Tabel 2 C84.0 ja C84.1 esmasjuhtude arv ja levimus 2015 – 2019, Vähiregister, andmepäring.

	Esmasjuhtude arv	Levimus
2015	4	23
2016	6	28
2017	2	28
2018	3	29
2019	4	32

Eeldatavalt on Vähiregistri andmed täpsemad, kuna registreeritakse ainult morfoloogiliselt kinnitatud haigusjuhtumid.

Kuna antud taotluse võtmes on oluline hinnata just kauglearenenud staadiumis MF patsientide arvu ning SS patsientide arvu, siis vastava patsiendi grupi suuruse hindamiseks teostati andmeotsing Põhja-Eesti Regionaalhaigla andmebaasi põhjal.

Analüüsi kaasati kõik patsiendid RHK koodidega C84 ajavahemikus 2017-2021, Põhja- Eesti Regionaalhaiglas. (k.a ambulatoorsel jälgimisel alates 2017. aastast PTCL diagnoosidega).

Kokku analüüsiti 104 haigusjuhtu. Nendest 10 patsienti sai ravi MF diagnoosiga ja 5 patsienti SS diagnoosiga (viimastest 1 surnud enne ravi alustamist).

Ravisaanud patsientidest oli 2021. aastaks elus kõik 10 MF-i patsienti ning 2 SS-patsienti.

Võttes eelduseks, et PERH ravib ligikaudu 60% kaugelearenenud staadiumis olevatest MF-i ja SS-i patsientidest, võime eeldada, et kokku (koos Tartu Ülikooli Kliinikumi patsientidega) vajaks aastas Eestis süsteemset ravi 2-3 SS-patsienti ja 5 kuni 10 kaugelearenenud MF-patsienti aastas.

4. Tervishoiuteenuste tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Pubmedi (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) otsing: "mogamulizumab", "CTCL", "mycosis fungoides", "Sézary sündroom" valikukriteeriumiks olid täistekstiga kättesaadavad ingliskeelsed artiklid (täistekst, abstrakt) ja posterid, mis avaldati aastatel 1999–2022. Leitud 53 artiklit. Kajastatud on III faasi uuringud.

4.2 Tõenduspõhised tervishoiuteenuste andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside põhjal

Mogamulizumabi efektiivsust seenja mükoosi või Sézary sündroomiga patsientide ravis demonstreeriti III faasi mitmekeskuselises avatud sildiga uuringus (MAVORIC, 0761-010). MAVORIC on seni suurim randomiseeritud III faasi uuring, mis on läbi viidud mis tahes CTCL alarühmas. Uuringusse kaasati 372 patsienti (Kim et al., 2018).

Peaaegu 80%-l patsientidest esines kaugelearenenud haigus (st staadium \geq IIB MF ja kõik SS-patsiendid) ja peaaegu pooltel (45%) kõigist kaasatud patsientidest oli SS; see on suurim arv SS-patsiente, keda on kunagi randomiseeritud uuringusse värvatud.

Patsiendid olid varasemalt ravitud, keskmiselt (mediaan) oli patsient saanud 3 varasemast süsteemset ravi, sealhulgas 58% beksaroteeniga, 47% alfa-interferooniga, 66% keemiaraviga.

Kui ei ole märgitud teisiti, põhinevad käesolevas taotluses esitatud MAVORICi andmed 31. detsembril 2016. aasta vaheanalüüsi andmetel, mediaan kestusega 17,0 kuud (Kim et al., 2018).

4.2.1 Uuringu sihtrühm ja õppeainete arv õpperühmade kaupa

MAVORIC (NCT01728805) uuringus värvati patsiente 61 kohast Austraalias, Taanis, Prantsusmaal, Saksamaal, Itaalias, Jaapanis, Hollandis, Hispaanias, Šveitsis, Ühendkuningriigis ja USA-s.

Registreeriti 372 patsienti, kes määrati juhuvaliku alusel saama kas mogamulizumabi (n = 186) või vorinostaati (n = 186). Seda patsientide gruppi nimetati ravikavatsuslikuks populatsiooniks.

Kaks mogamulizumabi gruppi randomiseeritud patsienti võtsid enne uuringuravi saamist nõusoleku tagasi; seega kaasati ohutuspopulatsiooni 370 patsienti (Kim et al., 2018).

Patsientide demograafilised ja haigusnäitajad ning varasemad CTCL-ravimeetodid olid raviharude vahel üldiselt hästi tasakaalustatud (Kim et al., 2018). 58% patsientidest olid mehed ja 70% valgenahalised. Mediaanaeg esmasest diagnoosimisest oli 37,6 kuud (3,1 aastat; vahemik: 1–30 kuud). Kaugelearenenud haigusega (staadium \geq IIB) patsiendid moodustasid 77% populatsioonist ja mõõdetav vere haaratus (määratletud kui B1- või B2-staadium, mis põhineb tsentraalsel voolutsütomeetrial) esines 66% patsientidest. Samuti tuleb märkida, et peaaegu pooled (45,2%) kogu populatsioonist olid SS-patsiendid.

MAVORICi uuringus osalenud patsiendid olid varasemalt ravitud (*heavily treated*). Kõik randomiseeritud patsiendid olid saanud eelnevat CTCL-ravi, sealhulgas paikset- või süsteemset ravi, kusjuures enamik patsiente oli saanud kolm või enam eelnevat süsteemset ravi (mediaan: 3) (Kim et al., 2018).

Kõigil peale ühe patsiendi (vorinostaati rühmas) oli vähemalt üks eelnev ebaõnnestunud süsteemne ravi ja enamik randomiseeritud patsiente (66,8%) ei olnud saavutanud ravivastust oma kõige vahetumalt eelnenud ravile (Kyowa Kirin CSR, 2017). Tabelis 3 on esitatud kokkuvõtte kõigi MAVORICi uuringus osalenud patsientide demograafilistest ja haigusnäitajatest.

Tabel 3 MAVORICi uuringus osalenud patsientide demograafilised ja haiguslikud algnäitajad: ITT populatsioon

	Mogamulizumab (n=186)	Vorinostat (n=186)
Median age, years (range)	63.5 (25–101)	65.0 (25–89)
<65 years, n (%)	99 (53.2)	89 (47.8)
Male, n (%)	109 (58.6)	107 (57.5)
Race, n (%)		
White	125 (67.2)	135 (72.6)
Black or African American	24 (12.9)	13 (7.0)
Other	13 (7.0)	13 (7.0)
Not reported	24 (12.9)	25 (13.4)
ECOG performance status^a, n (%)		
0	106 (57.0)	104 (55.9)
1	78 (41.9)	82 (44.1)
Time from initial diagnosis (months), median (IQR)	41.0 (17.4–78.8)	35.4 (16.2–68.2)
Current clinical stage, n (%)		
IB–IIA	36 (19.4)	49 (26.3)
IIB	32 (17.2)	23 (12.4)
IIIA–IIIB	22 (11.8)	16 (8.6)
IVA ₁	73 (39.2)	82 (44.1)
IVA ₂	19 (10.2)	12 (6.5)
IVB ^b	4 (2.2)	4 (2.2)
Current sites of disease, n (%)		
Skin	186 (100.0)	186 (100.0)
Nodes	124 (66.7)	122 (65.6)
Viscera	3 (1.6)	3 (1.6)
Blood	122 (65.6)	122 (65.6)
Other (including bone marrow)	13 (7.0)	7 (3.8)
Blood involvement, n (%)		
Yes	123 (66.1)	122 (65.6)
No	63 (33.9)	62 (33.3)

		Previous CTCL therapies^c, n (%)	
		Skin-directed therapies	
	PUVA	80 (43.0)	63 (33.9)
	Topical steroid	67 (36.0)	65 (34.9)
	Bexarotene-topical	11 (5.9)	6 (3.2)
		Systemic therapies	
	Bexarotene-oral	107 (57.5)	110 (59.1)
	Interferon-alpha	81 (43.5)	94 (50.5)
	Methotrexate	69 (37.1)	73 (39.2)
	ECP	71 (38.2)	65 (34.9)
	Romidepsin	45 (24.2)	32 (17.2)
	Nitrogen mustard	28 (15.1)	40 (21.5)
	Doxorubicin HCL liposome	23 (12.4)	19 (10.2)
	Pralatrexate	14 (7.5)	13 (7.0)
	Carmustine	13 (7.0)	13 (7.0)
	Brentuximab vedotin	16 (8.6)	4 (2.2)
	Denileukin diftitox	5 (2.7)	3 (1.6)
	Chlorambucil	3 (1.6)	4 (2.2)
	Etoposide	3 (1.6)	4 (2.2)
	IL-12	0 (0)	1 (0.5)
	Other (skin-directed and systemic) <i>Including gemcitabine</i>	131 (70.4) 37 (19.9)	121 (65.1) 25 (13.4)
	Median prior systemic therapies (IQR)	3.0 (2–5)	3.0 (2–5)
	CR or PR to last prior CTCL therapy		
<p>CCR4, C-C kemokiini retseptori tüüp 4; CR, täielik ravivastus; CTCL, naha T-rakuline lümfoom; ECP, kehaväline fotoferees; HCL, vesinikkloriid; IQR, interkvartaalne ulatus; NR, teatamata; PR, osaline vastus; PUVA, psoralen pluss ultravioletvalgusteraapia</p> <p>Märkused: a, kahel patsiendil oli ECOG=1 eelravis, kuid ECOG=2 1. tsükli 1. päeval; b, kahel patsiendil (üks igast ravirühmast) täheldati algtasemel IVB staadiumi haigust, kuid neil ei olnud algtasemel mõõdetavat vistseraalset haigust; c, kõik patsiendid ITT populatsioonis olid saanud vähemalt ühe eelneva CTCL-ravi.</p> <p>Viide: (Kim et al., 2018; Kyowa Kirini CSR, 2017).</p>			
		<p>Efektiivsuse hinnangu populatsiooni moodustasid patsiendid kes olid saanud vähemalt 1 annuse ravimit, kellel oli uuringu alguses teostatud tuumori hinnang ning kellel oli läbiviidud vähemalt 1 algetapi järgne hindamine.</p> <p>Ohutust hinnati patsientidel, kes olid saanud vähemalt 1 annuse ravimit.</p>	
4.2.2	Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Mogamulizumabi infusiooni manustati esimese 28-päevase tsükli jooksul annuses 1 mg/kg üks kord nädalas (1., 8., 15. ja 22. päeval) ning edasiste 28-päevaste tsüklite ajal 1. ja 15. päeval.</p> <p>Ravi manustati ambulatoorselt. Iga ravitsükkel oli 28 päeva. Patsiendid said mogamulizumabi intravenoosselt vähemalt 1 tunni jooksul. Mogamulizumabi annuse vähendamine ei olnud lubatud.</p> <p>Ravi mogamulizumabiga jätkati kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.</p> <p>Mogamulizumabi keskmine suhteline annuse intensiivsus oli 97,5% (90,9–100,0).</p>	
4.2.3	Uuringus viitena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Vorinostaati manustati algannuses 400 mg suukaudselt üks kord ööpäevas alates 28-päevase tsükli 1. päevast. Vorinostaati võtnud patsientidel, kelle haigus progresseerus või kellel tekkis vastuvõetamatu toksilisus, lubati üle minna ravile mogamulizumabiga.</p>	

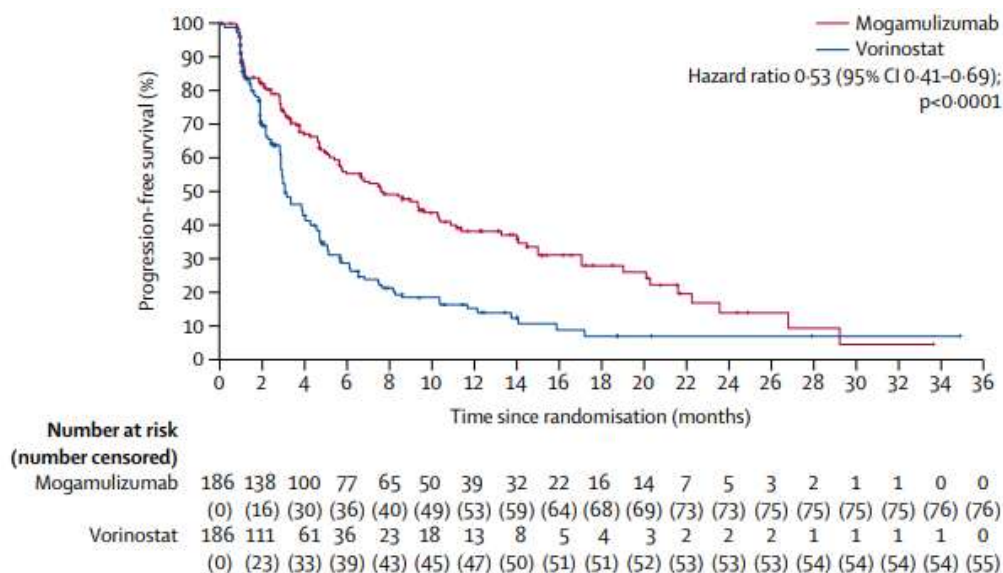
		<p>Liikumine (<i>cross-over</i>) mogamulizumab gruppi: 186st vorinostaati saanud patsiendist katkestas 135 vorinostaati ravi ja läks üle mogamulizumabile (72,6%).</p> <p>Vorinostaat keskmine suhteline annuse intensiivsus oli 95,1% (IQR 80,3–100,0).</p>
4.2.4	Uuringu kestus	<p>Jälgimise mediaankestus oli uuringu randomiseeritud osas 17,0 kuud (IQR 11,6–26,9). Ravi keskmine kestus oli mogamulizumabi puhul 170 päeva (71–348) ja vorinostaadi puhul 84 päeva (48–169). Keskmine kokkupuude raviga: 245 päeva [SD 234] mogamulizumabi ja 144 päeva [172] vorinostaadi puhul.</p> <p>Patsiendid võisid ravi jätkata kuni haiguse progresseerumise, ravimitalumatuse, vastuvõetamatu toksilisuse või muude ravi katkestamise kriteeriumiteni.</p> <p>Kui patsiendil esines üldine täielik ravivastus (st täielik ravivastus nahas ja täielik ravivastus või mitte-haaratus ülejäänud kolmes haiguspiirkonnas [veri, lümfisõlmed ja siseorganid]) (Olsen et al., 2011), võis patsient ravi jätkata kuni 12 kuud või kuni progresseerumiseni, olenevalt sellest, kumb saabus varem. Patsiendid, kes said vorinostaati vähemalt kaks tsükli ja kellel ilmes haiguse progresseerumine või kellel tekkis talumatu toksilisus (≥ 3. astme kõrvaltoimed, välja arvatud ebapiisavalt ravitud iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja alopeetsia), hoolimata annuse vähendamisest ja kõrvaltoimete asjakohasest ravist, võisid üle minna ravile mogamulizumabiga.</p>
4.2.5	Esmane tulemusnäitaja	<p>Progressioonivaba elulemus (PFS, uurija hinnatud), mis on määratletud kui aeg randomiseerimise päevast kuni dokumenteeritud progresseerumise või surmani mis tahes põhjusel.</p>
4.2.6	Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Vaheanalüüsi kuupäevaks oli kogu populatsioonis kokku 241 PFS sündmust: 110 (59%) mogamulizumabi rühmas ja 131 (70%) Vorinostaati rühmas (Kim et al., 2018).</p> <p>Nagu on esitatud tabelis 4, oli mogamulizumabi rühmas võrreldes vorinostaadiga oluliselt pikem PFS-i, keskmine PFS oli vastavalt 7,7 kuud versus 3,1 kuud, HR 0,53 (95% usaldusvahemik [CI]: 0,4, 0,7; $p < 0,0001$) (Kim et al., 2018).</p> <p>Pärast ajapunkti kus 75% patsientidest oli progresseerunud või surnud, oli PFS mogamulizumabi rühmas ligikaudu kolm korda pikem (20,1 kuud) võrreldes vorinostaadi rühmaga (6,6 kuud) (Kim et al., 2018). Need tulemused näitavad, et teatud osa patsientidest reageerib mogamulizumabravile hästi ja neil on esineb pikk progressioonivaba periood.</p> <p>Samuti tuleb märkida, et 6., 12., 18. ja 24. kuul oli elus ja ilma progresseerumiseta patsientide osakaal mogamulizumabi rühmas pidevalt suurem (vastavalt 55,3%, 38,3%, 28,0% ja 14,1%) võrreldes vorinostaadi rühmaga (vastavalt 28,8%, 15,3%, 7,2% ja 7,2%) (Kyowa Kirin CSR, 2017).</p>

Tabel 4 Uuriija poolt hinnatud progressioonivaba elulemuse kokkuvõte: ITT populatsioon

	Mogamulizumab (n=186)	Vorinostat (n=186)
Patients with PFS event, n (%)	110 (59.1)	131 (70.4)
Progressive disease	104 (55.9)	128 (68.8)
Death	6 (3.2)	3 (1.6)
Patients censored, n (%)	76 (40.9)	55 (29.6)
PFS (months)		
Median (95% CI)	7.70 (5.67, 10.33)	3.10 (2.87, 4.07)
HR (95% CI)	0.53 (0.41, 0.69)	
Log rank p-value	<0.0001	
Q1 ^a	2.9	1.9
Q3 ^a	20.1	6.6
Proportion of patients alive without PD at each 6-month interval, % (95% CI)		
6 months		
12 months		
18 months		
24 months		
30 months		

CI, usaldusvahemik; HR, ohusuhe; ITT, ravikavatus; PD, haiguse progresseerumine; PFS, progressioonivaba elulemus. Märkused: a, Q1 on pärast seda, kui 25% patsientidest oli progresseerunud või surnud, Q3 on pärast seda, kui 75% patsientidest oli progresseerunud või surnud. Viide: (Kim et al., 2018; Kyowa Kirini CSR, 2017).

Joonisel 4 on esitatud Kaplan–Meieri (KM) PFS-i graafik ITT populatsiooni kohta. Mogamulizumabi ja vorinostaadi ravirühmade kõverad hakkasid lahknema teise ravitsükli jooksul (Kim et al., 2018).



Joonis 4 Kaplani–Meieri graafik uurija poolt hinnatud progressioonivabast ellujäämisest: ITT populatsioon

CI, usaldusvahemik; ITT, ravikavatus. Viide: (Kim et al., 2018).

Efektiivsus populatsiooni PFS-i tulemused olid kooskõlas ITT populatsiooni tulemustega, HR oli 0,53 (95% CI: 0,4, 0,7; p<0,0001) (Kyowa Kirin CSR, 2017).

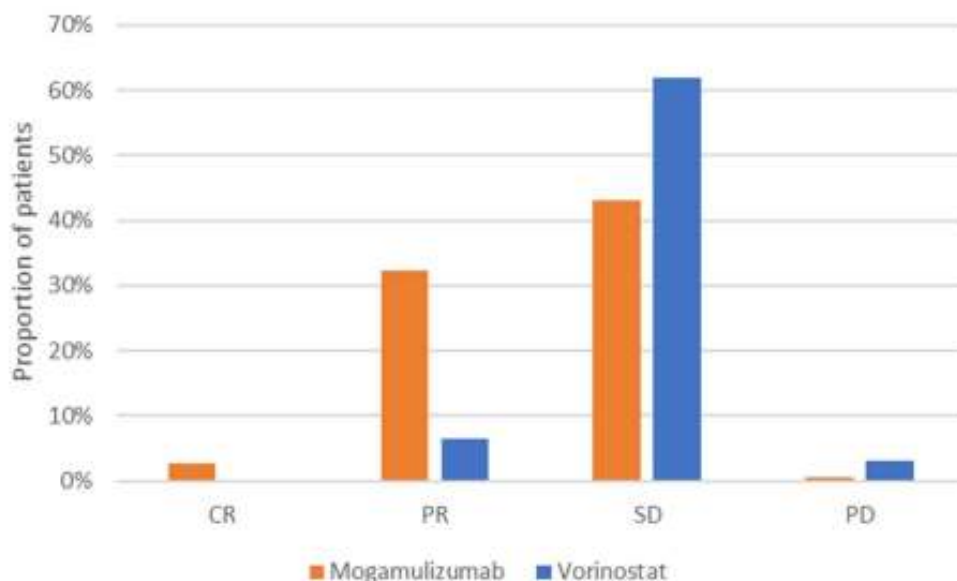
<p>4.2.7 Muud tulemusnäitajad</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Üldine ravivastuse määr (ORR, uurija hinnatud), mis on määratletud kui patsientide osakaal, kellel oli kinnitatud täielik ravivastus (CR) või osaline ravivastus (PR). • Parim üldine ravivastus (hinnatud uurija poolt), mis on määratletud kui parim ravivastus (CR + PR), mis on registreeritud alates ravi algusest kuni haiguse progresseerumise/kordumise või ravi lõpuni • Ravivastuse kestus (DOR, uurija hinnatud), mis on määratletud kui aeg alates esimese CR või PR kuupäevast kuni esimese dokumenteeritud progressiooni (PD) või surmani • Aeg ravivastuseni (TTR, uurija hinnatud), mis on määratletud kui aeg randomiseerimisest esimese kinnitatud CR või PR-ni • Skindex-29 skoori muutus võrreldes algtasemega kuni 6-kuulise hindamiseni • FACT-G koondhinde muutus võrreldes algtasemega kuni 6-kuulise hindamiseni • EQ-5D-3L indeksi skoori muutus algtasemest 6-kuulise hindamiseni • PFS, mida on hinnatud sõltumatu läbivaatamise käigus • ORR, mida on hinnatud sõltumatu läbivaatamise käigus • ORR ainult <i>cross over</i> populatsioonis • Skindex-29, FACT-G ja EQ-5D-3L muutused võrreldes algtasemega teistes ajapunktides • Muutused võrreldes sügeluse hindamise algtasemega (Likerti skaala ja ItchyQoL) • Ohutus, mida hinnati teatatud kõrvaltoimete, uuringutes täheldatud muutuste, elutähtsate mõõtmisete, EKG-de ja laboratoorsete analüüside järgi
-----------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4.2.8 Muude tulemusnäitajate tulemused

Ravivastus

Uurija poolt hinnatud ravivastuse määr

Tabelis 5 on esitatud kokkuvõtte ravivastuse määrast, sealhulgas ORR, parim üldine ravivastus, DOR ja TTR, mis arvutati ravirühma iga üksikisikutulemuste liitmise teel. Nagu on näidatud joonisel 5, esines kinnitatud ORR-i mogamulizumabi puhul oluliselt enam kui vorinostaadiga, riskisuhe 23,1 (95% CI: 12,8, 33,1; $p < 0,0001$) (Kim et al., 2018).



Joonis 5 Patsientide osakaal ravivastuse kategooria järgi

CR, täielik vastus; PD, progresseeruv haigus; PR, osaline vastus; SD, stabiilne haigus

ORR-i tulemusi kinnitas ka pimendatud, sõltumatu kontrolli tulemus:

- 43 (23%; 95% CI: 17,3, 29,8) mogamulizumabi patsienti
- 7 (4%; 95% CI: 1,5, 7,6) vorinostaadi patsienti
- HR: 19,4 [95% CI: 9,0, 29,4]; $lk < 0,0001$.

DOR (ravivastuse kestus) mediaan oli 14,1 kuud mogamulizumabi rühmas võrreldes 9,1 kuuga Vorinostaadi rühmas, samas kui keskmine TTR (aeg ravivastuseni) oli vastavalt 3,3 kuud ja 5,1 kuud, mis näitab, et suurem osa mogamulizumabi rühma patsientidest reageerib ravile kiiremini ja säilitas selle ravivastuse kauem, võrreldes Vorinostaadi saanud patsientidega.

Tabel 5 Ravivastuse määra kokkuvõte: ITT populatsioon

	Mogamulizumab (n=186)	Vorinostat (n=186)
ORR (confirmed CR + PR), n (% [95% CI])	52 (28.0 [21.6, 35.0])	9 (4.8 [2.2, 9.0])
Risk ratio (95% CI)	23.1 (12.8, 33.1); p<0.0001	
Best overall response (CR + PR), n (%)	65 (34.9)	12 (6.5)
Confirmed CR, n (%)	█	█
CR, n (%)	5 (2.7)	0
Confirmed PR, n (%)	█	█
PR, n (%)	60 (32.3)	12 (6.5)
Stable disease, n (%)	80 (43.0)	115 (61.8)
Progressive disease, n (%)	1 (0.5)	6 (3.2)

	Mogamulizumab (n=186)	Vorinostat (n=186)
Not accessible, n (%)	40 (21.5)	53 (28.5)
DOR (months), median (IQR)	14.1 (8.4–19.2)	9.1 (5.6–NE)
MF patients, median (IQR)	13.1 (4.7–18.0)	9.1 (5.6–NE)
SS patients, median (IQR)	17.3 (9.4–19.9)	6.9 (6.9–6.9)
TTR (months), median (IQR)	3.3 (2.0–6.4)	5.1 (2.9–8.5)
MF patients, median (range)	█	█
SS patients, median (range)	█	█

CI, usaldusvahemik; CR, täielik ravivastus; DOR, vastuse kestus; ITT, ravikavatsus; IQR, interquartile range; MF, mükoos fungoides; NE, ei ole hinnatav; ORR, üldine vastamismäär; PR, osaline vastus; SS, Sézary sündroom; TTR, aeg reageerida.

Viide: (Kim et al., 2018; Kyowa Kirini CSR, 2017).

Ravivastuse määr haiguskollete kaupa (uurija hinnangul; post-hoc analüüs)

Viidi läbi post-hoc analüüs, milles analüüsiti ORR-i, DOR-i ja TTOR-i eraldi iga haiguskomponendi (veri, nahk, lümfisõlmed ja siseorganid) kohta. Tabelis 6 on esitatud kokkuvõtte ravivastuse määrast üksikute haiguskollete kaupa.

Tabel 6 Ravivastuse määra kokkuvõtte haigusvaldkondade kaupa: ITT populatsioon

Response by compartment	Mogamulizumab (n=186)	Vorinostat (n=186)
Overall ORR (confirmed CR + PR), n (% [95% CI])^a	52 (28.0 [21.6, 35.0])	9 (4.8 [2.2, 9.0])
Skin	(n=186)	(n=186)
ORR (confirmed CR + PR), n (%)	78 (41.9)	29 (15.6)
p-value		
DOR (months), median (range)	20.6 (11.2–NE)	10.7 (4.8–NE)
TTR (months), median (range)	3.0 (1.9–4.7)	2.7 (1.1–5.6)
Blood	(n=122)	(n=123)
ORR (confirmed CR + PR), n (%)	83 (68.0)	23 (18.7)
p-value		
DOR (months), median (range)	25.5 (15.9–NE)	NE
TTR (months), median (range)	1.1 (1.0–1.2)	1.9 (1.0–2.1)
Lymph nodes	(n=124)	(n=122)
ORR (confirmed CR + PR), n (%)	21 (16.9)	5 (4.1)
p-value		
DOR (months), median (range)	15.5 (15.5–15.5)	NE
TTR (months), median (range)	3.3 (2.8–6.8)	2.9 (1.1–8.5)

Response by compartment	Mogamulizumab (n=186)	Vorinostat (n=186)
Viscera	(n=3)	(n=3)
ORR (confirmed CR + PR), n (%)	0 (0)	0 (0)

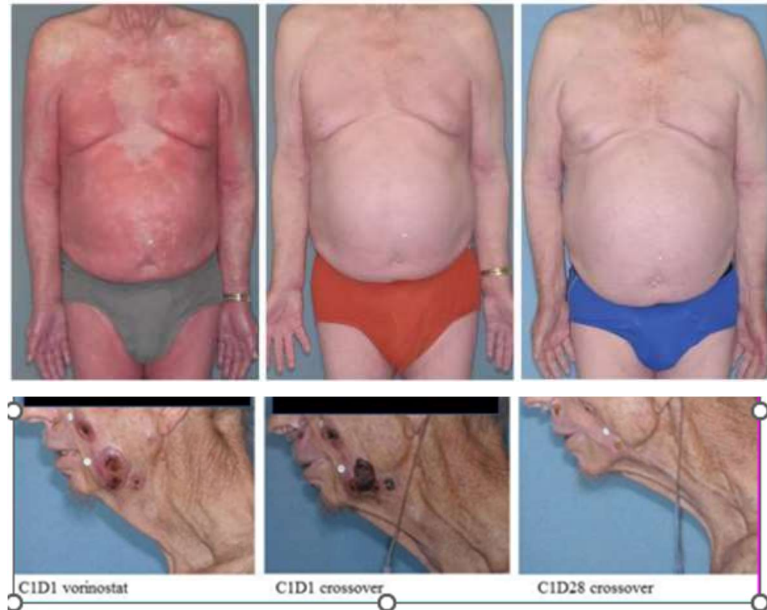
CI, usaldusvahemik; CR, täielik ravivastus; DOR, vastuse kestus; ITT, ravikavatsus; NE, ei ole hinnatav; ORR, üldine vastamismäär; PR, osaline vastus; TTR, vastamise aeg

Viide: (Kim et al., 2018; Kyowa Kirini CSR, 2017).

ORR oli mogamulizumabiga ravimisel oluliselt suurem kui vorinostaadiga patsientidel nii naha- (42% versus 16%; $p < 0,0001$) kui ka verehaaratuse korral (68% versus 19%; $p < 0,0001$). Mõlemad näitajad on seotud oodatava eluea lühenemisega (Parker & Bethaney, 2009; Trautinger et al., 2017). ORR oli samuti kõrgem mogamulizumabi rühmas lümfisõlmede haaratuse puhul (17% versus 4%; $p = 0,0008$) (Kim et al., 2018; Kyowa Kirini CSR, 2017). Ainult väga väikesel arvul patsientidest oli vistseraalne haaratus uuringu alguses (Vorinostaat, $n = 3$; mogamulizumab, $n = 3$), seega ei ole need tulemused informatiivsed (Kim et al., 2018).

Naha haaratusega patsientide keskmine DOR (ravivastuse kestus) oli pikem mogamulizumabi puhul (20,6 kuud) võrreldes vorinostaadiga (10,7 kuud) (Kim et al., 2018). Vere- ja lümfisõlmede haaratusega patsientidel oli mogamulizumabi keskmine DOR vastavalt 25,5 kuud ja 15,5 kuud; arvestades, et vorinostaadi puhul ei saavutatud vastavatel patsientidel mediaan-DOR-i. Naha, vere ja lümfisõlmede haaratusega oli mediaan TTR sarnane mogamulizumabi ja Vorinostaati ravirühmade vahel (Kim et al., 2018). Naha- ja lümfisõlmede haaratusega patsientide keskmine TTR oli mogamulizumabi puhul vorinostaadiga võrreldes veidi pikem (vastavalt 3,0 versus 2,7 kuud ja 3,3 versus 2,9 kuud). Vere haaratusega patsientide keskmine TTR oli vorinostaadi grupis veidi pikem võrreldes mogamulizumabiga (1,9 versus 1,1 kuud).

Mogamulizumabi ravivastuse visuaalne hindamine kaugelearenenud kasvajaga patsientidel on esitatud joonisel 6, millel on kujutatud osaline ravivastus (joonisel 6 fotoseeria A ja C) ja täielik ravivastus (joonisel 6 fotoseeria B).



A: 74-aastane valge mees IVA1 SS-etapiga; B: 75-aastane mees IIB MF-iga

Märkused: randomiseeriti vorinostaadile 6. märtsil 2014, crossover kiideti heaks 27. märtsil 2014 ja progresseerumist täheldati pärast 24. aprilli 2014.



Joonis 6 Mogamulizumabi ravivastuse kujutised kaugelearenenud MF- ja SS-patsientidel (liikumine aja jooksul vasakult paremale)

Märkused: C: 68-aastane valge mees IIIA MF

Ravivastuse progresseerumine 20 mogamulizumabi tsükli kaudu ajavahemikus 13. oktoobrist 2015 kuni detsembrini 2016

Viide: (Kyowa Kirin, 2018).

Tervisega seotud elukvaliteet (HRQoL)

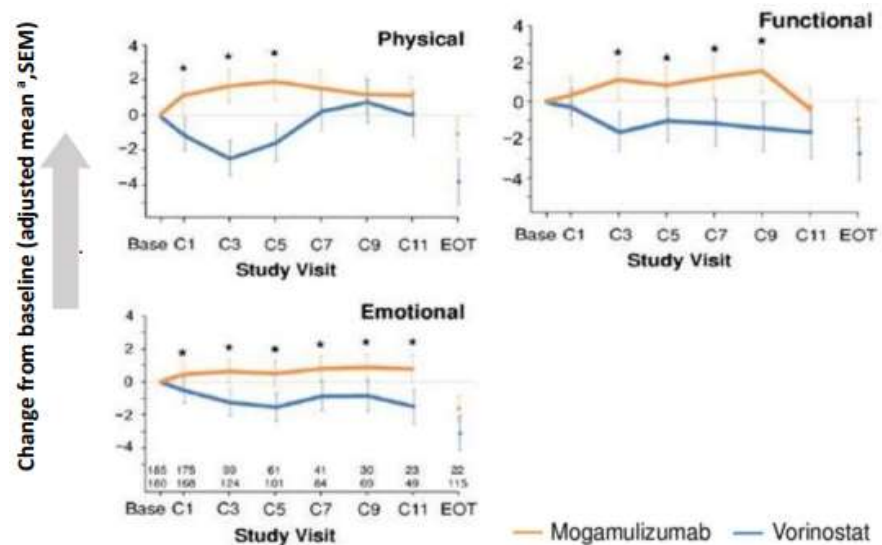
HRQoL-i hindamine viidi läbi MAVORIC uuringu käigus, kasutades kolme patsiendi poolt hinnatud tulemusnäitajat (*patient-reported outcome measures* ; PROM): FACT-G, Skindex-29 ja EQ-5D-3L. Sügeluse hindamist hinnati *Itchy QoL*-i ja *Pruritus Likert* skaala abil.

Üldiselt paranes patsientide HRQoL nii üldiste kui ka haigusspetsiifiliste näitajate korral mogamulizumab raviga enam kui vorinostaatraviga (Kim et al., 2018).

FAKT-G

FACT-G-d kasutatakse HRQoL-i hindamiseks vähihaigetel; See koosneb 27 elemendist, mis hindavad nelja valdkonda: füüsiline heaolu, sotsiaalne / perekondlik heaolu, emotsionaalne heaolu ja funktsionaalne heaolu. Kõrgemad skoorid näitavad paremat elukvaliteeti. FACT-G minimaalselt olulised erinevused (MID) jäävad vahemikku 3–7 (Bauersfeld et al., 2018).

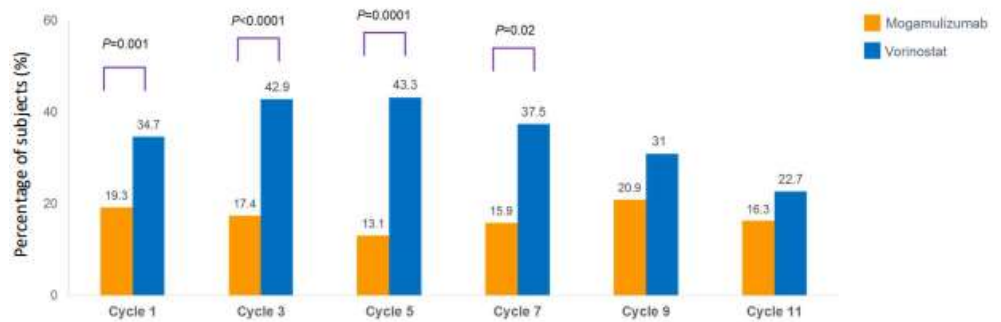
FACT-G tulemused näitavad, et mogamulizumab tõi Vorinostaatiga võrreldes kaasa märkimisväärseid eeliseid füüsilises, emotsionaalses ja funktsionaalses heolus. Nagu on näidatud joonisel 7, täheldati funktsionaalse valdkonna olulist paranemist 3. tsükliks, samas kui füüsiliste ja emotsionaalsete domeenide paranemist täheldati juba 1. tsükliks. Kõik toimed püsisid kuni jälgimise lõpuni.



Joonis 7 Ravi mõju Fact-G-s

EOT, ravi lõpp; FACT-G, Vähiravi funktsionaalne hindamine – üldine; SEM, keskmise standardviga. Märkus: a p < 0,05 Viide: (Quaglino et al., 2018).

Lisaks raporteeris oluliselt enam vorinostaatiga ravitud patsiente kliiniliselt olulisest füüsilise heaolu langusest tsüklite 1 kuni 7 jooksul võrreldes mogamulizumabiga ravitud patsientidega (joonis 8).

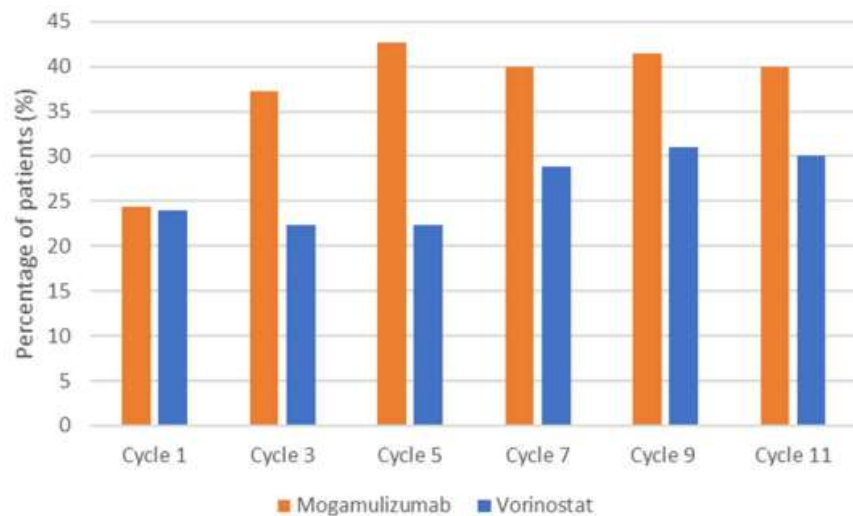


Joonis 8 Kliiniliselt olulise langusega patsientide osakaal FACT-G füüsilise heaolu skaalal

FACT-G: Vähiravi funktsionaalne hindamine – üldine
Viide: (Quaglino et al., 2018).

EQ-5D-3L

Üldiselt paranes HRQoL mõlemas raviharus kogu uuringu vältel; kuid mogamulizumabi rühma patsiendid teatasid liikuvuse, enesehoolduse, tavapärase tegevuste, valu või ebamugavustunde ja ärevuse ning praeguse tervisliku seisundi (VAS-skoori põhjal) suuremast paranemisest võrreldes Vorinostaatiga ravitud patsientidega (Clinical Outcomes Solutions, 2017). Kõigil ajahetkedel teatas rohkem patsiente mogamulizumabi rühmas kliiniliselt olulisest paranemisest võrreldes vorinostaadi rühmaga (joonis 9).



Joonis 9 Kliiniliselt olulise paranemisega patsientide osakaal võrreldes MAVORIC-uuringu algtaasemega, mõõdetuna EQ-5D-3L-ga

Tabelis 7 esitatud tulemused näitavad mogamulizumabi EQ-5D skooride märkimisväärset tõusu võrreldes algtaasemega randomiseeritud raviperioodil.

Tabel 7 EQ-5D skooride muutus

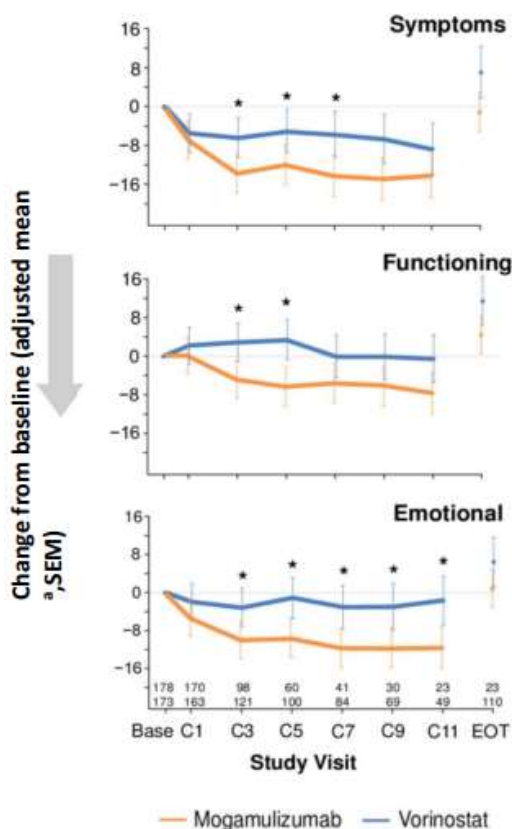
	Baseline		Randomised treatment period ^a		
	Mean	95% CI	Mean difference	95% CI	p-value
Mogamulizumab					
Vorinostat					

EQ-5D, EuroQoL 5-dimension; HUI, tervise kasulikkuse indeks. Märkus: kuue kuu keskmine. Allikas: (Hudgens et al., 2019).

Skindex-29

Skindex-29 kasutatakse nahahaiguste mõju mõõtmiseks HRQoL-ile; See koosneb 29 elemendist, mis hindavad kolme valdkonda: emotsioonid, sümptomid ja toimimine. Kõrgemad skoorid viitavad nahahaiguste suuremale mõjule (Prince et al., 2017).

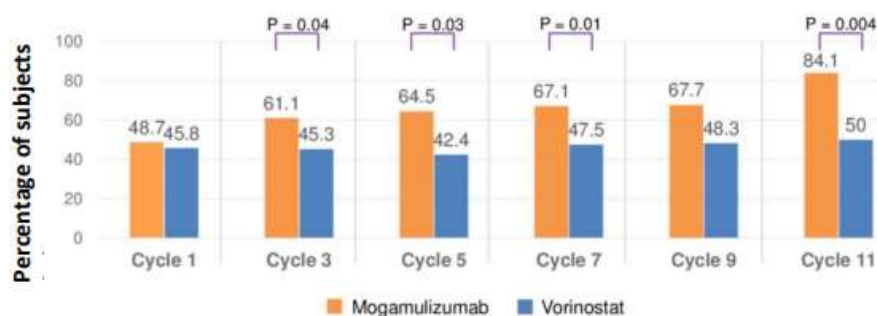
Skindex-29 tulemused näitasid HRQoL-i olulist paranemist pärast ravi mogamulizumabiga võrreldes vorinostaadiga. Neid leide toetasid veelgi individuaalsete emotsionaalsete, funktsionaalsete ja sümptomite domeeniskooride analüüsid, kus mogamulizumab näitas märkimisväärset paranemist. Nagu on näidatud joonisel 10, täheldati paranemist kõigis kolmes valdkonnas mõlema ravirühma patsientidel, kuid mogamulizumabi ravimisel täheldati suuremat paranemist võrreldes Vorinostaatiga.



Joonis 10 Ravi mõjud Skindex-29-s

EOT, ravi lõpp; SEM, keskmise standardviga. Märkus: * p < 0.05
Viide: (Quaglino et al., 2018).

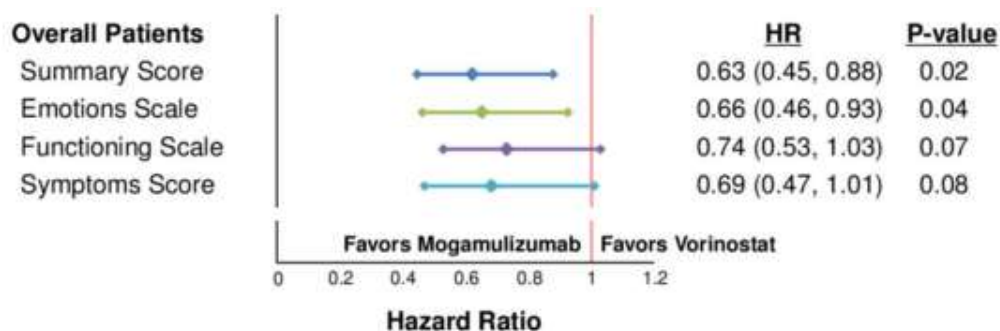
Hinnates kliiniliselt olulist paranemist teatanud patsientide osakaalu üksikutes Skindex-29 domeenides, täheldati toimetuleku domeenis statistiliselt olulisi erinevusi mogamulizumabi kasuks 3. ja 5. tsükli ning sümptomite domeenis tsüklites 3, 5, 7 ja emotsionaalse domeeni tsüklites 3 kuni 11 (joonis 11). Vähemalt 60% mogamulizumabi randomiseeritud patsientidest teatas sümptomite kliinilisest olulisest paranemisest alates 3. tsüklist ja edasi kogu ravi vältel.



Joonis 11 Kliiniliselt olulise paranemisega patsiendid Skindex-29 sümptomite valdkonnas

Viide: (Quaglino et al., 2018).

Võrreldes vorinostaadiga oli mogamulizumab ravi grupis aeg, mil tekkis sümptomite kliiniliselt oluline halvenemine märkimisväärselt hilisem (joonis 12). Need andmed näitavad, et mogamulizumab parandab nii haigusele omaseid sümptomeid (nt nahavalu, põletustunne, kipitus, veritsus ja sügelus) kui ka patsiendi hakkamasaamist (nt väsimus, töövõime ja seksuaalelu) kui ka parandab patsiendi elukvaliteeti (HRQoL).



Joonis 12 Kliiniliselt tähendusliku halvenemise aeg kõigis Skindex-29 domeenides

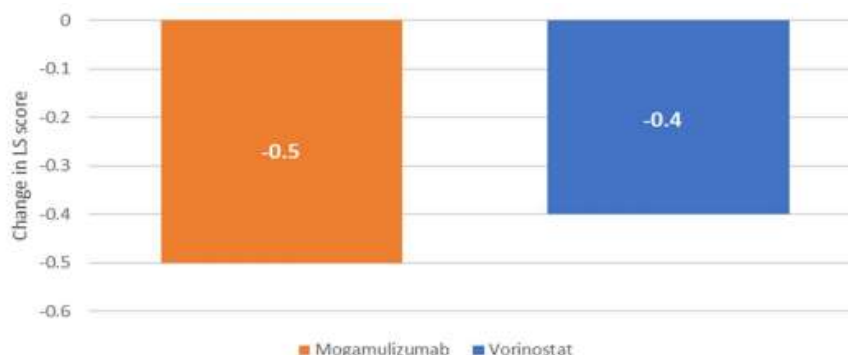
HR, ohusuhe

Viide: (Quaglino et al., 2018).

Itchy QoL ja sügelus Likerti skaala

ItchyQoL on sügelusspetsiifiline QoL-instrument, mis sisaldab 22 üksust, mis hõlmavad kolme domeeni: sümptomid, toimimine ja emotsioonid. Üldine skoor on kõigi kõrgema skooriga üksuste vastuste keskmine, mis näitab halvemat QoL-i. Sügelus Likerti skaala mõõdab konkreetselt sügelusega seotud sügeluse taset ja kasutab nummerdatud skaalat vahemikus 0 kuni 10, kus 10 näitab halvemat sügelemist ja 0 näitab sügeluse puudumist.

Ravi mogamulizumabiga parandas oluliselt sügelust (mõõdetuna ItchyQoL-iga) MF ja SS-ga patsientidel võrreldes vorinostaadiga (Kim et al., 2018). Nagu on näidatud joonisel 13, olid ItchyQoL LS skoori muutused võrreldes algtasemega kuue kuu jooksul mogamulizumabi rühmas oluliselt madalamad kui Vorinostaati rühmas (-0,4; $p = 0,03$).



Joonis 13 ItchyQoL LS skoori muutus algtasemest kuni 6 kuuni

LS, vähimruudud.
Viide: (kliiniliste tulemuste lahendused, 2017).

MAVORICi uuring näitas HRQoL olulist paranemist, kuna patsientide teatatud tulemused näitavad, et mogamulizumabiga paranes patsiendi füüsiline heaolu, emotsionaalne elu ja üldine QoL.

Üldine elumus

MAVORICi uuring ei olnud määratletud OS-i erinevuste tuvastamiseks (Kim et al., 2018). Selle põhjuseks olid mitmed OS-i hindamist segavad tegurid, eelkõige ühesuunalise *crossover* võimaluse olemasolu. Seetõttu oli OS eelnevalt määratletud ainult uurimusliku eesmärgina.

Mogamulizumabiga ITT populatsioonis mediaan-OSi ei saavutatud ja vorinostaadi rühmas oli OS 43,9 kuud, mille tulemuseks oli korrigeerimata ITT analüüsis HR 0,93 (95% CI: 0,6–1,4) (vaheanalüüs 31. detsember 2016).

Neid andmeid tuleks tõlgendada ettevaatusega kahel põhjusel:

- kuna andmed on ebaküpsed (ainult 23% patsientidest esines OSi sündmus)
- suurest *crossover* määrast (72,6% patsientidest läks Vorinostaatilt üle mogamulizumabile) tingitud andmete segunemine, muudab tulemuste tõlgendamise ilma täiendava kohandamiseta keeruliseks (Duvic et al., 2015; Visible Analytics OÜ, 2020).

2. märtsi 2019. vaheanalüüsi seisuga oli mediaan OS ITT populatsioonis mogamulizumabiga ■■■ kuud (95% CI: ■■■) ja vorinostaadiga ■■■ kuud (95% CI: ■■■), HR 1,057 (95% CI: ■■■).

Crossover mõju kõrvaldamiseks kasutati erinevaid meetodeid ja saadud tulemused kinnitati täiendavalt avaldatud vaatlusandmete ja NHS-i HES-i andmebaasi alusel. Kliinilist usutavust hinnati koos kliiniliste ekspertidega, kellel oli ravikogemus mogamulizumabiga.

Inverse Probability Censoring Weighted (IPCW) crossover-korrigeerimismeetodi tulemused olid kooskõlas nii uuringuväliste andmetega kui ekspertide hinnanguga, kes arvestades mogamulizumabi kõrget ravivastuse määra ja pikemat ravivastuse kestust, pidasid tulemust kliiniliselt usutavaks. **IPCW analüüsi tulemustel oli elulemus mogamulizumabi ravil vorinostaadiga võrreldes oluliselt pikema (vastavalt [redacted] kuud vs. [redacted] kuud), HR: [redacted] (95% CI: [redacted]).** Joonis 15.

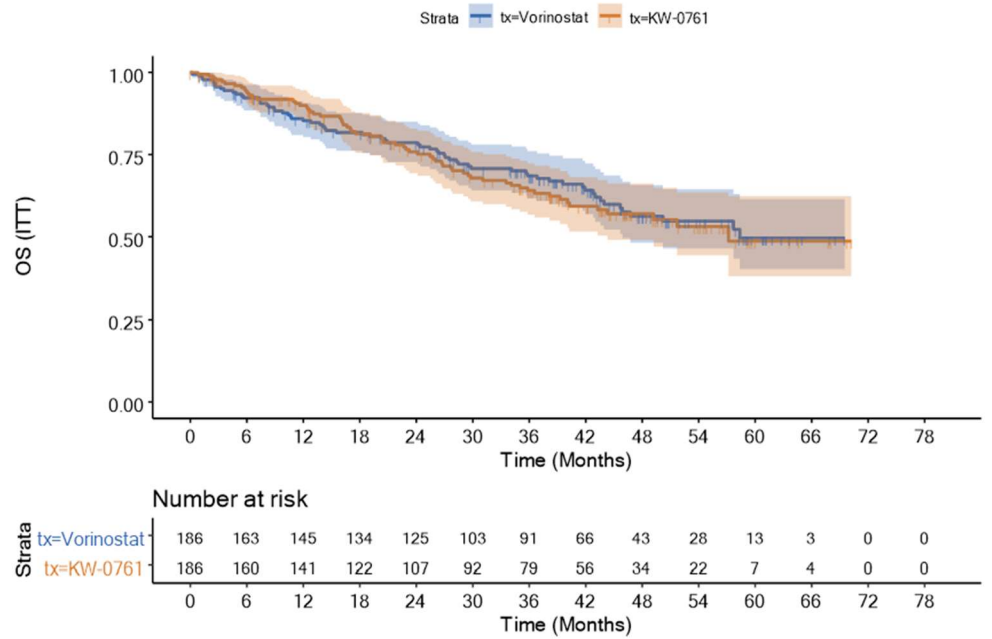
IPCW aluseks olevad prognoosid olid kooskõlas reaalelu andmetega, mis saadi Ühendkuningriigi haiglaepisoodide statistika (HES) andmebaasist (vt joonis 16). HES-andmebaas hõlmas kõiki patsiente, keda oli viimase 10 aasta jooksul Ühendkuningriigis ravitud MF/SS diagnoosil (n = 198 teise rea patsienti).

OS-i tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 8 ja OS-i KM graafik on esitatud joonisel 14.

Tabel 8 Üldise elulemuse kokkuvõte: ITT populatsioon.

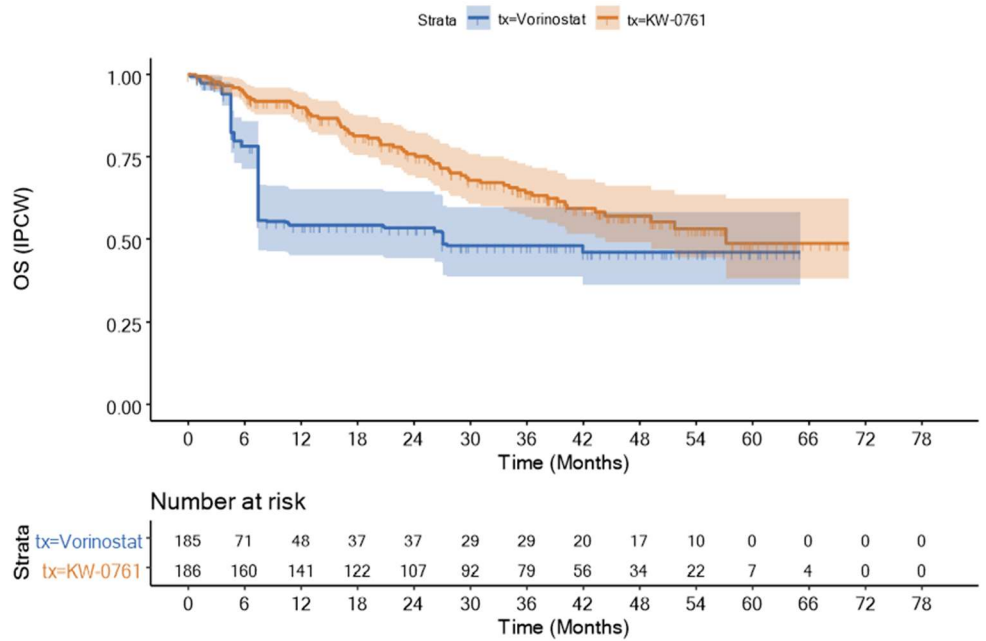
Data cut-off	31 December 2016		2 March 2019	
	Mogamulizumab (n=186)	Vorinostat (n = 186)	Mogamulizumab (n=186)	Vorinostat (n = 186)
OS (months) unadjusted median (95% CI)	NE (NE – NE)	43.93 (43.57 – NE)	[redacted]	58.37 (43.27 – NE)
Hazard ratio (95% CI)	0.93 (0.61 – 1.43)		[redacted]	
Log rank p-value	0.94		[redacted]	
OS (months) IPCW adjustment median (95% CI)	NA		[redacted]	[redacted]
Hazard ratio (95% CI)	NA		[redacted]	
Log rank p-value	NA		[redacted]	

CI, usaldusvahemik; ITT, ravikavatsus; NE, ei ole hinnatav; OS, üldine elulemus. Viide: (Kim et al., 2018; Kyowa Kirini CSR, 2017).

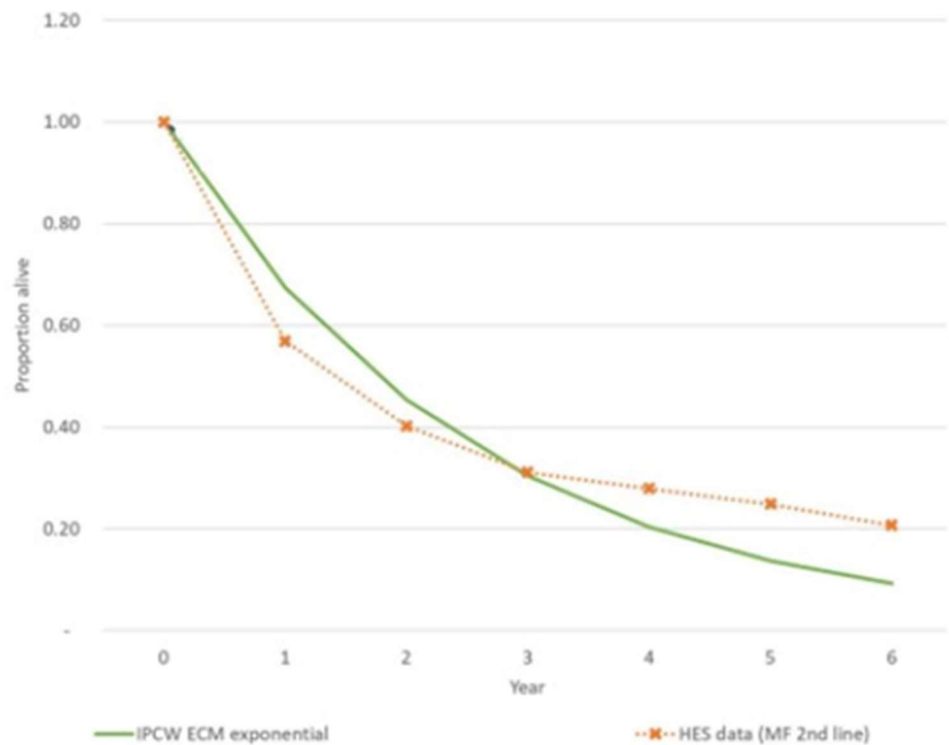


Joonis 14 Kaplan-Meieri üldise elulemuse graafik, korrigeerimata

KW/KW-076, mogamulizumab; VOR, Vorinostaat.



Joonis 15 MAVORIC OS Kaplan-Meier andmed, IPCW kohandus



Joonis 16 Elulemuseeldused IPCW andmetele võrreldes HES andmetega

Legend: HES - haigla episoodide statistika; IPCW – kaalumise tsenseerimise pöördtõenäosus; TSE – kaheetapiline hindamine

Aeg ravi ebaõnnestumiseni

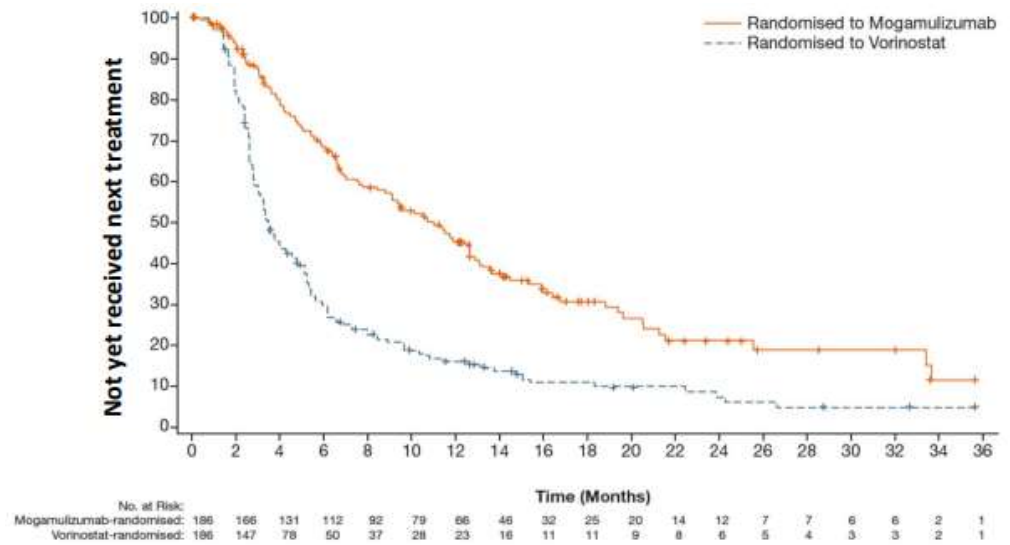
Aeg ravi ebaõnnestumiseni (TTF) määratleti kui aega randomiseerimisest kuni ravi katkestamiseni mis tahes põhjusel, välja arvatud patsiendid, kes katkestasid ravi pärast 1-aastast ravi peale CR saavutamist (üks patsient) (Kyowa Kirin CSR, 2017). Üldiselt ebaõnnestus vorinostaadiga ravil rohkem patsiente kui mogamulizumabi saanud patsientidel (vastavalt 94,6% ja 84,4%) (Kyowa Kirini CSR, 2017). Keskmine TTF oli mogamulizumabiga ravimisel oluliselt pikem (5,8 kuud) kui vorinostaatravi korral (2,9 kuud), mille tulemuseks oli HR 0,58 (95% CI: 0,5, 0,7; $p < 0,0001$).

Kuna ravi saamise pausid on CTCL-ga patsientide jaoks sageli positiivsed eesmärgid, ei peeta TTF-i täielikult CTCL-patsiendi eduka teekonna peegeldavaks.

Aeg järgmise ravini (post-hoc analüüs)

TTNT on CTCL-patsientide jaoks oluline mõõdik, kuna erinevalt TTF-ist on see tihedamalt kooskõlas sümptomite ja haiguse kontrolliga. Selles analüüsis määratleti mediaan aeg järgmise ravini kui aeg randomiseeritud ravi algusest kuni järgmise süsteemse ravini (Kim et al., 2019). ITT populatsioonis oli mediaan TTNT mogamulizumabi ravi puhul oluliselt pikem kui vorinostaadil (11,0 [95% CI: 8,8, 12,6] versus 3. 5 [3.1, 4.3] kuud; $lk < 0.0001$). (Joonis 17) (Kim et al., 2019). Samuti tuleb märkida, et võimaliku immunomoduleeriva toime tõttu on mogamulizumabi TTNT mediaan rohkem kui kaks korda suurem

kui see, mida on teatatud süsteemse ravi, sealhulgas keemiaravi puhul (vastavalt 11,0 ja 5,4 kuud) (Kim et al., 2019).



Joonis 17 TTNT Kaplani–Meieri kõver ITT populatsioonile.

ITT, ravikavatsus; TTNT, aeg järgmise ravini.
Viide: (Kim et al., 2019).

Kaugelearenenud haiguse (st staadiumi \geq IIB MF ja kõigi SS-patsientide) tulemused (post-hoc analüüs)

Allpool on esitatud PFS-i, ORR-i ja TTNT alarühmade analüüsid kaugelearenenud haigusega patsientidel (\geq IIB MF staadium ja kõik SS-patsiendid); nende patsientide puhul esineb kõige suurem katmata vajadus.

Kokku oli MAVORIC uuringus 287 kaugelearenenud staadiumis patsienti (staadium \geq IIB MF ja kõik SS-patsiendid), ehk 77% ITT populatsioonist (Leoni et al., 2019). 150 mogamulizumabi rühmas ja 137 vorinostaadi rühmas.

Sarnaselt ITT populatsiooniga olid mõlemal ravirühmal sarnased lähtetunnused (tabel 9) (Leoni et al., 2019).

Tabel 9 MAVORIC-uuringus osalenud patsientide demograafilised ja haigustunnused: kaugelearenenud populatsioon (staadium \geq IIB MF ja kõik SS-patsiendid)

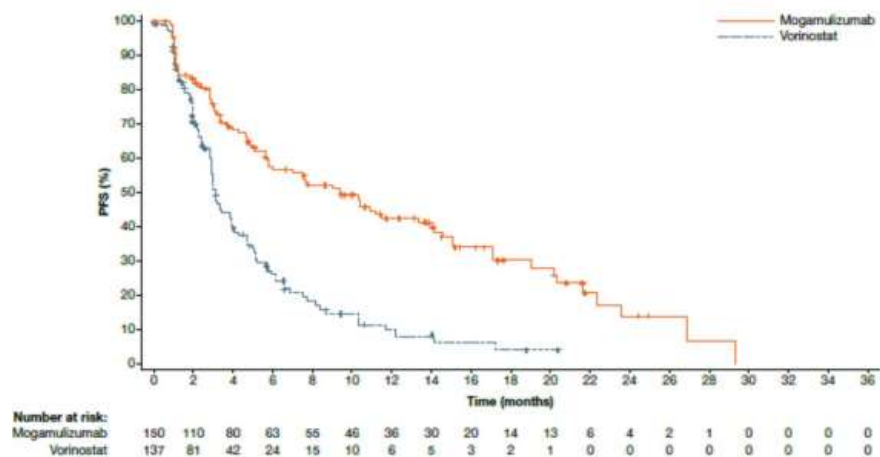
	Mogamulizumab (n=150)	Vorinostat (n=137)
Median age, years (range)	39.97 (1.2, 362.1)	29.63 (1.0, 306.4)
Male, n (%)	91 (60.7)	82 (59.9)
ECOG performance status^a, n (%)		
0	84 (56.0)	71 (51.8)
1	64 (42.7)	66 (48.2)
Time from initial diagnosis (months), median (min, max)	39.97 (1.2, 362.1)	29.63 (1.0, 306.4)
Current clinical stage, n (%)		
IIB	32 (21.3)	23 (16.8)
IIIA	9 (6.0)	9 (6.6)
IIIB	13 (8.7)	7 (5.1)
IVA ₁	73 (48.7)	82 (59.9)
IVA ₂	19 (12.7)	12 (8.8)
IVB	4 (2.7)	4 (2.9)
Number of prior systemic therapies received (n, %)		
0	0	0
1	23 (15.3)	30 (21.9)
2	32 (21.3)	29 (21.2)
3	31 (20.7)	28 (20.4)
4	22 (14.7)	10 (7.3)
5	10 (6.7)	19 (13.9)
≥ 6	32 (21.3)	21 (15.3)
Best response to last systemic CTCL therapy prior to study entry (n, %)		
Complete response	5 (3.3)	6 (4.4)
Partial response	44 (29.3)	43 (31.4)
Stable disease	35 (23.3)	25 (18.2)

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group
Viide: (Leoni et al., 2019).

Esmane eesmärk: progressioonivaba elulemus

Kaugelearenenud haigusega patsientidel olid efektiivsuse tulemused kooskõlas kogu ITT populatsiooni tulemustega ja mõnel juhul paranesid veelgi, kinnitades mogamulizumabi kasulikkust selles kõrge katmata vajadusega alarühmas.

Stadiumi \geq IIB haigusega patsientidel oli keskmine PFS mogamulizumabi puhul pikem kui vorinostaadil (9,4 versus 3,1 kuud), HR oli 0,43 (95% CI: 0,31, 0,58; $p < 0,0001$) (joonis 18) (Leoni et al., 2019). ORR oli suurem ka mogamulizumabiga ravitud patsientidel võrreldes vorinostaadiga (vastavalt 30% versus 3%; $p < 0,0001$).



Joonis 18 Kaplan-Meieri graafik uurija poolt hinnatud progressioonivaba elulemuse kohta: kaugelearenenud populatsioon (staadium \geq IIB MF ja kõik SS-patsiendid)

Viide: (Leoni et al., 2019).

Ohutus

MAVORICi uuringu tulemused näitavad, et mogamulizumab oli varem ravitud MF ja SS-ga patsientidel üldiselt hästi talutav, AE-d olid üldiselt kerged või mõõduka raskusega ja kergesti hallatavad ning uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud.

Randomiseeritud raviperioodil oli kõrvaltoimete esinemissagedus mogamulizumabi ja Vorinostaati ravirühmades sarnane (vastavalt 97,3% ja 99,5%), samas kui TEAEde esinemissagedus oli mogamulizumabi puhul mõnevõrra madalam (84,8%) võrreldes vorinostaadiga (95,7%) (Kim et al., 2018; Kyowa Kirini CSR, 2017). 3., 4. või 5. astme TEAE esinemissagedus oli samuti mõlemas rühmas sarnane (vastavalt 42,4% ja 45,7%). Ravimiga seotud seotud 3., 4. või 5. astme TEAE-de esinemissagedus oli madalam mogamulizumabi puhul (25,5%) võrreldes vorinostaadiga (34,9%).

TEAE-de esinemissagedus patsientidel, kes läksid crossover raames üle mogamulizumabile, oli sarnane algselt mogamulizumab-ravile randomiseeritud patsientidega.

Kokku suri kõrvaltoimete tagajärjel 12 (3%) patsienti (Kim et al., 2018). Neist üheksa Vorinostaati ja kolm mogamulizumabi rühmas. Kolmest mogamulizumabi patsiendist, kes surid kõrvaltoimete tõttu, olid kaks tõenäoliselt seotud raviga (sepsis ja polümüosiit). Üheksast Vorinostaati patsiendist, kes surid kõrvaltoimete tõttu, olid kolm tõenäoliselt seotud raviga (kaks kopsuemboolia ja üks bronhopneumoonia juhtum). Kuut juhtumit peeti raviga mitteseotuks (haiguse progresseerumine, soolesulgus, sepsis või septiline šokk, endokardiit, kopsupõletik, teadvusehäired ja nahahaigused).

Crossover perioodis esines veel neli surma mogamulizumabi rühmas (Kyowa Kirin CSR, 2017). Tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli mogamulizumabi rühmas kõrgem (37,5%) kui vorinostaadi rühmas (24,7%); raviga seotud SAE-de esinemissagedus oli mogamulizumabi rühmas 19,6% ja Vorinostaati rühmas 16,1% (Kim et al., 2018). Ravi katkestamisest kõrvaltoimete tõttu teatati 19,0%

mogamulizumabi randomiseeritud patsientidest ja 23,1% vorinostaadile randomiseeritud patsientidest (Kim et al., 2018). Tabelis 10 on esitatud ohutusalane kokkuvõte.

Tabel 10 Ülevaade kõrvalnähtudest: Ohutusalane populatsioon

	Pre-treatment and randomised treatment period		Crossover portion
	Mogamulizumab (n=184)	Vorinostat (n=186)	Mogamulizumab (n=136)
Adverse Events (AEs), n (%)			
Any AEs			
Any TEAEs			
Drug-related TEAEs			
NCI/CTCAE Grade 3, 4, 5 AEs, n (%)			
Any Grade 3, 4, 5 AEs			
Any Grade 3, 4, 5 TEAEs			
Drug-related Grade 3, 4, 5 TEAEs			
AEs with Outcome of Death			
Serious Adverse Events, n (%)			
Any SAEs			
Treatment-emergent SAEs	69 (37.5)	46 (24.7)	
Drug-related Treatment-emergent SAEs	36 (19.6)	30 (16.1)	
Discontinuation due to AEs, n (%)			
Any AEs			
Any TEAEs	35 (19.0)	43 (23.1)	
Drug-related TEAEs			

AE, kõrvaltoime; SAE, tõsine kõrvalnäht; TEAE, ravi käigus ilmnenud kõrvalnäht;

Märkused: a , hõlmab ühte TEAE-ga patsienti, kelle surmatulemus ilmnes crossoveri ajal ja >30 päeva pärast vorinostaadi viimast annust, kuid oli seotud vorinostaadiga; b , hõlmab kahte patsienti, kellel ei olnud TEAE-sid, mille tulemus oli surmaga.

Viide: (Kim et al., 2018; Kyowa Kirini CSR, 2017).

Tabelis 11 on esitatud kokkuvõte kõige sagedamatest 1.–2. astme TEAE-dest, mis esinevad $\geq 10\%$ patsientidest ja kõige sagedasematest 3.–5. astme TEAE-dest, mis esinevad $\geq 2\%$ patsientidest (kummaski ravirühmas). Mogamulizumabi rühmas olid kõige levinumad TEAE-d infusiooniga seotud reaktsioonid (34%), nahalööve (24%), kõhulahtisus (24%) ja väsimus (24%), samas kui vorinostaati rühmas olid kõige levinumad TEAE-d kõhulahtisus (62%), iiveldus (43%), trombotsütopeenia (40%) ja väsimus (38%) (Kim et al., 2018).

Tabel 11 Kõige sagedasemad TEAE-d (1.–2. aste, ≥10% patsientidest; 3.–5. klass, ≥2% patsientidest) kummaski ravirühmas organsüsteemi klassi ja eelistatud termini järgi: Ohutuspopulatsioon

System organ class Preferred term	Mogamulizumab (N=184)		Vorinostat (N=186)	
	Grade 1–2, n (%)	Grade 3–5, n (%)	Grade 1–2, n (%)	Grade 3–5, n (%)
Blood and lymphatic system disorders				
Thrombocytopenia ^a	25 (14)	0 (0)	63 (34)	13 (7)
Gastrointestinal Disorders				
Abdominal pain	7 (4)	0 (0)	21 (11)	0 (0)
Constipation	20 (11)	1 (1)	32 (17)	2 (1)
Diarrhoea	42 (23)	1 (1)	106 (57)	9 (5)
Nausea	27 (15)	1 (1)	76 (41)	3 (2)
Vomiting	11 (6)	0 (0)	23 (12)	1 (1)
General disorders and administration site conditions				
Asthenia	10 (5)	0 (0)	23 (12)	4 (2)
Fatigue	40 (22)	3 (2)	59 (32)	11 (6)
Peripheral oedema	27 (15)	0 (0)	26 (14)	1 (1)
Pyrexia	30 (16)	1 (1)	11 (6)	0 (0)
Infections and infestations				
Cellulitis	2 (1)	4 (2)	6 (3)	4 (2)
Pneumonia ^b	2 (1)	8 (4)	0 (0)	3 (2)
Sepsis	1 (1)	3 (2)	1 (1)	5 (3)
Upper respiratory tract infection	19 (10)	0 (0)	7 (4)	2 (1)
Injury, poisoning and procedural complications				
Infusion related reaction	58 (32)	3 (2)	1 (1) ^c	0 (0)

System organ class Preferred term	Mogamulizumab (N=184)		Vorinostat (N=186)	
	Grade 1–2, n (%)	Grade 3–5, n (%)	Grade 1–2, n (%)	Grade 3–5, n (%)
Investigations				
Aspartate aminotransferase increased	6 (3)	2 (1)	11 (6)	1 (1)
Blood creatinine increased	6 (3)	0 (0)	52 (28)	0 (0)
Weight decreased	10 (5)	1 (1)	31 (17)	2 (1)
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	12 (7)	2 (1)	44 (24)	2 (1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Muscle spasm	9 (5)	0 (0)	27 (15)	2 (1)
Nervous system disorders				
Dizziness	12 (7)	0 (0)	19 (10)	0 (0)
Dysgeusia	6 (3)	0 (0)	53 (28)	1 (1)
Headache	23 (13)	0 (0)	28 (15)	1 (1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Pulmonary embolism	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (4)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Alopecia	13 (7)	0 (0)	36 (19)	0 (0)
Drug eruption ^d	36 (20)	8 (4)	1 (1)	0 (0)
Vascular disorders				
Hypertension	9 (5)	8 (4)	13 (7)	12 (6)

TEAE, raviga seotud kõrvaltoime

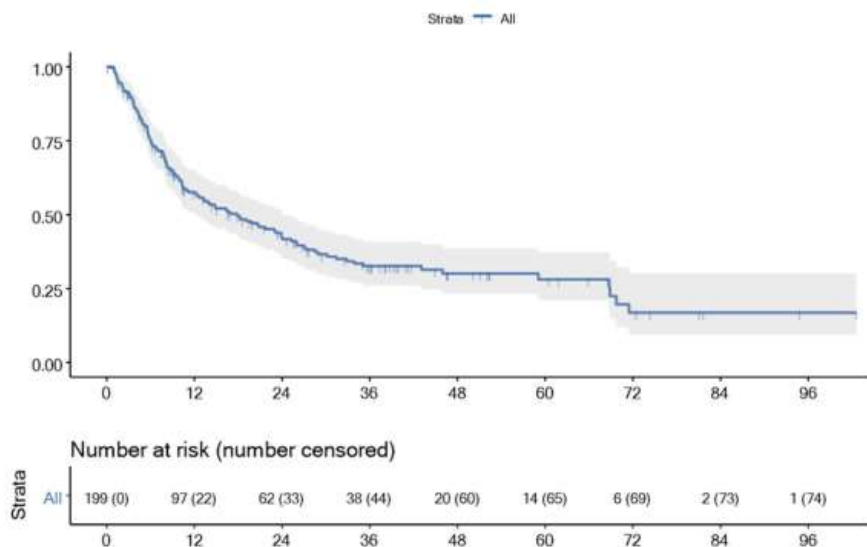
Märkused: sellesse ritta on koondatud kõrvaltoimed, millest on teatatud trombotsütopeeniast ja trombotsüütide arvu vähenemisest; b , sellesse ritta ühendatakse kõrvaltoimed, millest on teatatud kopsupõletikust, gripi kopsupõletikust, legionella kopsupõletikust, pneumokoki kopsupõletikust, ebatüüpilisest kopsupõletikust ja bronhopneumooniast; c , ühel patsiendil oli infusioonireaktsioon 1. päeval ristandil mogamulizumabiga (17 päeva pärast vorinostaadi viimast annust), mis oli näidustatud kui vorinostaadiga võimalik seos (ja mogamulizumab); d , nahalööbed, mida uurija või sponsor hindas võimalikuks, tõenäoliselt või kindlalt seotud uuringuravimiga.

Viide: (Kim et al., 2018).

<p>4.2.1 Uuringu sihtrühm ja õppeainete õpperühmade kaupa arv</p>	<p>Kohandatud kaudne võrdlus HES-andmebaasiga (Kyowa Kirin HES, 2020)</p> <p>Täiendavate tõendite saamiseks viis Kyowa Kirin läbi mogamulizumabi ankurdamata kaudse võrdluse kaugelearenenud MF/SS patsientidel, kes olid saanud vähemalt ühe eelneva süsteemse ravi. Võrdlus põhines Ühendkuningriigi reaalelu andmetel. Haigla episoodistatistika (HES) andmebaas hõlmab kõiki MF/SS patsiente, keda on viimase 10 aasta jooksul Inglismaal teises ravietapis ravitud (198 teise rea patsienti). HES-i andmebaasi andmeid kasutati võrdlusravina mogamulizumabi efektiivsuse hindamisel.</p> <p>Analüüsi kaasamisel võeti arvesse mitmeid erinevaid patsiendi andmeid.</p> <p>Peamine erinevus HES-i andmete ja MAVORIC-uuringu andmete vahel oli MF/SS-patsientide osakaal, mida vastavalt analüüsis ka kohandati. Erisuse põhjuseks on see, et HES on reaalmaailma andmekogum ja SS on kliinilises praktikas väga haruldane. MAVORIC on kliiniline uuringu, millesse kaasati aktiivselt SS-patsiente ja proportsionaalselt moodustasid nad veidi alla poole uuringus osalenud patsientide populatsioonist.</p> <p>Tabel 12 MAVORIC-populatsiooni (kaugelearenenud) ja HES-i populatsiooni võrdlus</p> <table border="1" data-bbox="491 947 1362 1173"> <thead> <tr> <th></th> <th>MAVORIC trial</th> <th>HES data</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>% MF</td> <td>53%</td> <td>85%</td> </tr> <tr> <td>% SS</td> <td>47%</td> <td>15%</td> </tr> <tr> <td>Age (mean)</td> <td>63</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>Males</td> <td>58%</td> <td>62%</td> </tr> <tr> <td>Females</td> <td>42%</td> <td>38%</td> </tr> </tbody> </table> <p>HES: haigla episoodide statistika, MF: seenjas mükoo, SS: Sezary sündroom</p> <p>Kuigi tegemist ei ole randomiseeritud andmetega, võimaldab kohandatud andmetega HES-i andmebaas võrdlust mogamulizumab-ravi ning Ühendkuningriigi praeguse ravipraktika vahel meid huvitavas sihtpopulatsioonis. HES-i andmetest tuletati võrdlusravi andmed.</p>		MAVORIC trial	HES data	% MF	53%	85%	% SS	47%	15%	Age (mean)	63	65	Males	58%	62%	Females	42%	38%
	MAVORIC trial	HES data																	
% MF	53%	85%																	
% SS	47%	15%																	
Age (mean)	63	65																	
Males	58%	62%																	
Females	42%	38%																	
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Mogamulizumab</p>																		
<p>4.2.3 Uuringus viitena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>HES andmebaasi põhine võrdlusravi</p>																		
<p>4.2.4 Uuringu kestus</p>	<p>Kõik patsiendid, kellel oli CTCL esmakordne diagnoos ajavahemikus 1. oktoobrist 2010 kuni 31. märtsini 2019</p>																		
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja</p>	<p>Üldine elulemus (OS)</p>																		

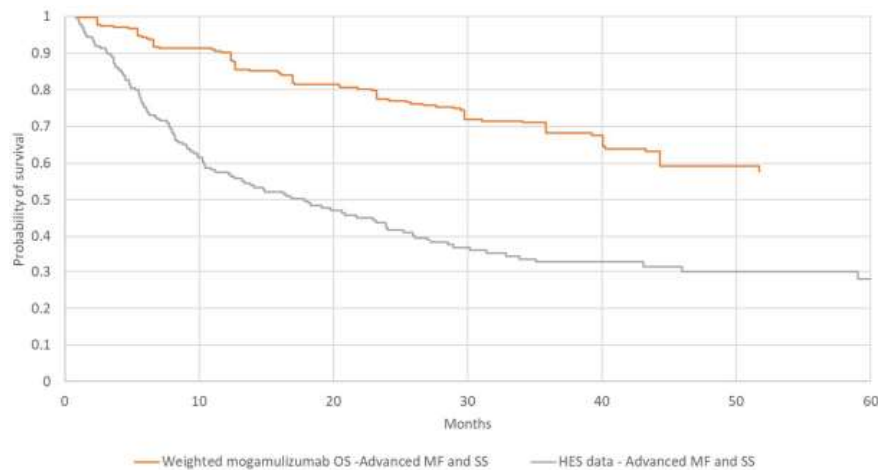
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

HES-i andmete OS on näidatud joonisel 19. Patsientide arv väheneb esimese aasta lõpuks poole võrra ja langeb 3. aasta lõpuks alla 40. Ühendkuningriigi praeguse kliinilise praktika keskmine elulemus oli 17,83 kuud (95%CI: 12,37, 24,03).



Joonis 19 HES-i andmed teise rea kaugelearenenud MF- ja SS-patsientidega Ühendkuningriigi patsientide OSi kohta

OS, üldine elulemus; HES, haigla episoodide statistika; MF, mükoos fungoides; SS, Sézary sündroom



Joonis 20 MAVORIC-uuringu kaalutud mogamulizumabi OSi ja teise rea süsteemse ravi kaugelearenenud MF- ja SS-patsientide HES OS-i võrdlus

OS, üldine elulemus; HES, haigla episoodide statistika; MF, mükoos fungoides; SS, Sézary sündroom

HES-i võrdluses kaaluti mogamulizumabi rühm ümber, et see kajastaks MF/SS jaotust HES-i andmebaasis, st kliinilises praktikas. Kohandatud mogamulizumabi rühmas OS-i mediaani ei saavutatud (keskmine elulemus: NA, 95% CI:35,8 kuud, NA). Mediaan OS oli praeguses kliinilises praktikas kasutatavate ravimeetoditega **17,83 kuud** (95% CI: 12,37, 24,03), mis näitab mogamulizumabi selget eelist võrreldes praeguse kliinilise praktikaga.

	<p>OSi HR mogamulizumabil võrreldes UK kliinilises praktikas kasutatava võrdlusraviga oli 0,36 (CI: 0,24, 0,53).</p> <p>Kokkuvõtteks võib öelda, et võrreldes Ühendkuningriigi praeguse kliinilise praktikaga näitas mogamulizumab selget eelist üldises elulemuses.</p> <p>HES andmebaasi vastavus Eesti oludele</p> <p>Ühendkuningriigis kasutatakse MF ja SS patsientide ravis Eestiga samalaadset ravitaktikat. Sarnaselt Eestile kasutatakse metotreksaati, peginterferooni ja kemoterapiat ning sarnaselt kasutatakse brentuksimaabi CD30+ patsientidel. Siinkohal soovime rõhutada, et üldjuhul ei MF ega SS CD30+ ei ekspresseeri. Erisusena võib välja tuua, et Ühendkuningriigis kasutatakse naha sümptomaatikaga patsientidel ka bexaroteeni, mis ei ole Eestis kättesaadav. Kokkuvõttes võib öelda, et Ühendkuningriigi reaalelu andmebaasis käsitletud ravitaktika on Eestis kasutatava raviga sarnane.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Posteritena on lisaks lisatud:

- Mogamulizumabi efektiivsuse ja ohutuse kohta vastavalt patsiendi vere haaratuse klassifikatsiooni järgi (Scarlsbrick et al., 2020)
- Korrelatsioon nahareaktsiooni ja vere haaratuse vahel mogamulizumab (Quaglino et al., 2020)

4.3 Tõendus põhised tervishoiuteenuse andmed ravi ohutuse kohta		
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus		
Kõrvaltoimete/ esinemissagedus	tüsistuste	Kõrvaltoime/tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)		Kõhukinnisus, kõhulahtisus, iiveldus, stomatiit, väsimus, perifeerne turse, palavik, infektsioonid (follikuliit, tselluliit, kandidoos, kopsupõletik, sepsis, nahainfektsioon, väliskõrvapõletik, võõtohatis, stafülokoki nahainfektsioon, kuseteede infektsioon, lihtne herpes ja tsütomegaloviirus), infusioonireaktsioon, peavalu, ravimilööve (sh nahalööve)
Tavaline ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)		Aneemia, neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia, hüpotüreoidism, oksendamine, ülemiste hingamisteede infektsioon,alaniini aminotransferaasi suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi suurenemine, leeliselise vere fosfataas, lümfotsüütide arvu vähenemine
Rasked kõrvaltoimed		MAVORIC uuringus esines raskeid TEAE-sid harva, alla 5% kogu populatsioonist. Kõige sagedasemad rasked kõrvalnähud olid kopsupõletik, ravimitest põhjustatud lööve, hüpertensioon (4%), millele järgnesid väsimus, tselluliit, infusiooniga seotud reaktsioonid ja sepsis (2%).

Võimalikud tüsistused	-
Mõnikord ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$)	Äge hepatiit, hepatiit, kasvaja lüüsi sündroom

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Muude T-rakuliste lümfoomide kui MF või SS korral on pärast mogamulizumabi aSCT-d saanud patsientidel teatatud raskest siirik- ja peremeeshaigusest (GVHD). Sellest suurenenud riskist on teatatud, kui mogamulizumabi manustatakse lühikese aja jooksul (ligikaudu 50 päeva) enne aSCT-d. Seetõttu soovitatakse aSCT-d 50 päeva pärast mogamulizumabi kasutamise lõpetamist.

4.4. Tervishoiuteenuste osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldage avaldatud ravitulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tõendus põhised tervishoiuteenuste andmed ravi tõhususe ja ohutuse kohta, tuginedes avaldatud kliinilistele uuringutele ja metaanalüüsidele.

N/a

5. Tõendus põhine lähenemine võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste ravimeetoditega

5.1 Alternatiivne tõendus põhine ravi, mida rahastab ravikindlustus tervishoiuteenuste loetelu, subsideeritud ravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Kõige rohkem kirjeldage palun 3 alternatiivi.

Alternatiivi tüüp	Alternatiivsed	Täiendav selgitus /märkused
<i>Märkige, millise loetelu (tervishoiuteenused, subsideeritud ravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on patsiendile kättesaadav sobiv alternatiiv</i>	<i>Märkida alternatiivse ravimeetodi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	<i>Vajadusel lisa siia veergu täpsustav info</i>
1. Paragrahv 63. Tervishoiuteenuste osutamisel kasutatavad keemiaravi kursused	308R; CHOP (tsüklofosfamiid i.v 1350 mg, vinkristiin i.v. 2,52 mg, doksorubitsiin i.v. 90 mg , prednisolooni p.o. 360 mg)	
2. Paragrahv 63. Tervishoiuteenuste osutamisel kasutatavad keemiaravi kursused	308R; CHOEP (tsüklofosfamiid i.v 1350 mg, vinkristiin i.v. 2,52 mg, doksorubitsiin i.v. 90 mg, etoposiid i.v. 180 mg, prednisoloon p.o. 360 mg)	

3. Soodusravim	Metotreksaat		
4. Name patsiendiprogramm	Peginterferoon		
5. Paragrahv 29. Üldarstiabi ja taastusravi protseduuride piirhinnad	Teenus 7010: PUVA	Nahahaaratuse korral	
<p>5.2 Taotletud teenuse ja alternatiivravi lisamine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistesse</p> <p><i>Kui teenus ei kajastu ravijuhendis või väljal puuduvad rahvusvahelised ravijuhised, lisage vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Palun kirjeldage maksimaalselt 5 ravijuhendit.</i></p>			
Ravijuhisenimi	Ravijuhendi avaldamise aasta	Soovitused ravijuhendis	Soovituse tugevus ja selle aluseks oleva tõendusbaasi tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse kohta</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse ravivormi kohta</i>	
S2k - Guidelines - Cutaneous Lymphomas (ICD10 C82 - C86) (Dippel. 2021)	June / 2021	<p>Mogamulizumab is preferred in MF with blood involvement and in Sézary syndrome</p> <p><u>Therapy recommendations for MF and MF special forms</u></p> <p>Mogamulizumab is recommended as II line therapy for MF stages IB; IIA, IIB, III, IV A and IV B</p> <p><u>Therapy recommendations for SS:</u></p> <p>II line: Mogamulizumab</p>	
European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome (Trautinger et al, 2017)	2017	<p>Mogamulizumab is a humanized monoclonal antibody targeting the CC chemokine receptor 4 (CCR4) expressed on tumour cells of adult T-cell leukaemia lymphoma (ATLL) and other T-cell lymphomas. The antibody is modified in the composition of its carbohydrates ('glyco-engineered') to enhance its antibody-dependent cell-mediated cytotoxic (ADCC) activity. Currently the drug is approved in Japan for relapsed or refractory CCR4β peripheral T-cell lymphoma and CTCL. In 3 early phase studies a total population of 48 patients with relapsed CCR4β CTCL, pre-treated MF and SS were treated with mogamulizumab with</p>	

		<p>overall response rates between 38% and 29% mainly in leukaemic CTCL variants. Reported side-effects were mostly low grade and included chills, fever, rash, nausea, headache and infusion-related reactions. Thus, although promising, the published evidence on the efficacy of mogamulizumab in the treatment of MF/SS is sparse and the results of an ongoing randomised phase III trial against vorinostat in pre-treated CTCL (NCT01728805) have to be awaited before further recommendations can be made.</p>	
<p>Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Willemze, 2018)</p>	<p>2018</p>	<p>Promising new drugs are currently under evaluation in clinical trials, including mogamulizumab [34–36]. A phase I/II open-label multicentre, randomised clinical trial demonstrated an ORR of 47% for SS patients and 29% in MF patients, with a dramatic clearance of malignant cells from the peripheral blood in 18 of 19 patients with blood involvement [35]. An open-label multicentre randomised phase III study comparing mogamulizumab with vorinostat in 372 patients with relapsed or refractory MF or SS showed a significantly better ORR (28% versus 5%) and PFS (7.7 months versus 3.1 months) in the mogamulizumab group [36].</p> <p>Mogamulizumab has shown significant clinical efficacy in MF/SS, particularly in patients with blood involvement.</p> <p>Treatment recommendations: Mycosis fungoides (advanced disease)</p> <ul style="list-style-type: none"> • In patients with advanced and refractory disease, gemcitabine or liposomal doxorubicin may be considered, but responses are generally short-lived [II, B] • Multi-agent ChT is only indicated in MF patients with effaced lymph nodes or visceral involvement (stage IV), or in patients with widespread tumour stage 	

		<p>MF, which cannot be controlled with skin-targeted and immunomodulating therapies or who failed single-agent ChT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Local palliation of cutaneous and as well as extracutaneous lesions may be achieved with local RT to doses above => 8 Gy [III, A] • In relatively young patients with refractory, progressive MF alloSCT should be considered. The optimal conditioning regimen and timing for an allogeneic transplant are currently unknown [IV, C] <p>Sezary syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemic treatment is required in combination with skin-directed therapies like PUVA or potent topical steroids used as adjuvant therapy • ECP, either alone or in combination with other treatment modalities such as IFNa, retinoids, TSEBT and PUVA, has been suggested as the treatment of choice in SS and erythrodermic MF [IV, B] • Mogulizumab has shown significant clinical efficacy in MF/SS, particularly in patients with blood involvement • In relatively young patients with refractory, progressive SS, alloSCT should be considered. The optimal conditioning regimen and timing for an allogeneic transplant are currently unknown [IV, C] • Low-dose alemtuzumab (10 mg subcutaneous, 3 times weekly for 12 weeks) [IV, A], single-agent ChT (gemcitabine, PEGylated liposomal doxorubicin) 	
National skin lymphoma care programme	2022	Mogamulizumab is recommended as a transitional therapy for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation, but due to the increased risk of GVHD in adult patients with T-cell leukemia/lymphoma, caution should	National skin lymphoma care programme (Regionala cancercentrum

<p>(Regionala cancercentrum i samverkan, 2022)</p>		<p>be exercised when using mogamulizumab prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(Fuji & Shindo, 2016).</p> <p>Mogamulizumab is recommended for patients in the advanced disease phase who have great suffering and no other therapeutic alternatives.</p>	<p>i samverkan, 2022)</p>
<p>British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018</p>	<p>2018</p>	<p>Systemic chemotherapy is usually reserved for patients with advanced disease, or disease refractory to SDT or immunobiological therapy, and is palliative rather than curative.168-189 Although good responses are reported with both single-agent and combination regimens, overall the results are disappointing when compared with other lymphomas. A particular difficulty in interpreting data in this area is the variable and largely suboptimal reporting of response assessment and the heterogeneity of risk factors within the spectrum of the</p> <p>patients with MF and SS who are treated</p> <p>Mogamulizumab update</p> <p>On 20 September 2018, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion, recommending the granting of a marketing authorisation for the medicinal product Poteligeo, intended for the treatment of Seenjas mukoos (MF) or Sézary syndrome (SS) having received at least one prior systemic therapy. The active substance of Poteligeo is mogamulizumab, a monoclonal antibody (ATC code: L01XC25) that selectively binds to CC chemokine receptor-4 (CCR4) expressed on the surface of some cancer cells including T-cells of T-cell malignancies, such as MF and SS, resulting in depletion of the target cells. The benefits with Poteligeo are its ability to improve progression-free survival in</p>	

		<p>patients. The approval by FDA and EMA is supported by the MAJORIC (Mogamulizumab anti-CCR4 Antibody Versus ComparatOR In CTCL) study, a Phase 3 open-label, multi-center, randomized study of mogamulizumab versus Vorinostaat in patients with MF and SS who have failed at least one prior systemic treatment.²⁶¹ The results showed that mogamulizumab demonstrated significantly superior PFS at a median of 7.6 months [95% CI: 5.6, 10.2] compared to 3.1 months with Vorinostaat [95% CI: 2.8, 4.0], [hazard ratio 0.53; 95% CI: 0.41, 0.69; P < 0.001]. The confirmed overall response rate for mogamulizumab and Vorinostaat was 28% and 5%, respectively (P < 0.001). These findings suggest that Mogamulizumab will have a key role in the treatment algorithm for intermediate/advanced stages of MF/SS who are refractory to at least one systemic treatment.</p>	
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

5.3 Tõendus põhise lähenemisviisi kokkuvõtte võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste ravimeetoditega

Kaugelearenenud seenja mükoosi ja Sézary sündroomi korral on kättesaadav keemiaravi. Samas ei allu T-rakulised lümfoomid hästi keemiaravile ning efektiivsus jääb väheseks. Nagu näitab Inglismaal läbiviidud analüüs on üldine elulemus praeguses kliinilises praktikas kasutatavate ravimeetoditega 17,83 kuud.

Mogamulizumab on esimene ravi, mis on ette nähtud seenja mükoosi (MF) või Sézary sündroomi (SS) raviks, nendele patsientidele, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe süsteemse ravi. Poteligeo toimeaine on mogamulizumab, monoklonaalne antikeha (ATC kood: L01XC25), mis seondub selektiivselt CC kemokiini retseptor-4-ga (CCR4), mis on väljendatud mõnede vähirakkude, sealhulgas T-rakkude pahaloomuliste kasvujate T-rakkude, näiteks MF ja SS pinnal, mille tulemuseks on sihtrakkude ammendumine. Poteligeo peamiseks eeliseks patsientide progressioonivaba elulemuse parandamine.

Teadaolevad andmed annavad alust eeldada, et mogamulizumabi kasutamisel pikeneb oluliselt üldine elulemus.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus	
6.1 Teenuse osutamise kirjeldus	
Soovitatav annus on 1 mg/kg mogamulizumabi, manustatuna intravenoosse infusioonina. Manustamine toimub iganädalaselt esimese 28-päevase tsükli päevadel 1, 8, 15 ja 22, millele järgnevad infusioonid iga kahe nädala järel iga järgneva 28-päevase tsükli 1. ja 15. päeval.	
7. Teenuse osutaja tingimused ja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks	
7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	Hematoloogiliste patsientidega tegelevad piirkondlikud haiglad
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt ja/või päevaravina/päevakirurgias?	Päevaravi
7.3 Raviarve eriala	Hematoloogia
7.4 Tervishoiuteenuse osutamise minimaalne kordade arv, et tagada kvaliteetse teenuse osutamine	Ei ole asjakohane
7.5 Personali (täiend)koolituse vajadus	
Koolitust ei ole vaja	
7.6 Teenusepakkuja valmisolek.	
Valmisolek kohene.	

8. Teeninduskogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varem Eestis osutatud?	Ei
8.2 Teenuse osutamise aasta Eestis	Ei
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Ei
8.4 Eestis teenuseid osutanud raviasutused	Ei
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, mille järgi tervishoiuteenuse osutamine on raviarvele märgitud	Ei
8.6 Ravitulemused Eestis	Ei

9. Tervishoiuteenust vajavate isikute arvu prognoos Eestis ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arv järgmiseks neljaks aastaks aastate lõikes

9.1 Keskmise teenuseaegade arv ravijuhtumi kohta (kodeerimine ühel raviarvel) 4 teenust

9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade prognoos järgmiseks neljaks aastaks aastate lõikes

9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 inimese kohta aastas	9.2.4 Teenuse osutamise kordade koguarv aastas
1. aasta	4	18 Selgitus: 8 ravitsükli = 18 manustamist (4 esimeses tsükli + igas järgnevas 7 tsükli 2 manustamist) = 72 (20mg viaali)	4 patsienti x 18 manustamist x 4 viaali manustamise kohta = 288
2. aasta	6	18	432
3. aasta	8	18	576
4. aasta	10	18	720

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Keskmine kaal uuringus oli 76,77 kg. Kui annustamine on 1 mg/kg ja suhteline annuse intensiivsus on 94%, varieerub vajalik annus vahemikus 72 mg ($76,77 \times 0,94$) kuni 82 mg (82 kg patsient, suhtelist annuse intensiivsust ei ole arvesse võetud). Viaalid on igaüks 20 mg, 4 viaali ($4 \times 20 = 80$ mg) iga manustamise kohta.

Esimese tsükli jooksul (4 nädalat) on vaja manustada 4 korda ehk 16 viaali. Iga järgnev tsükkel (4-nädalane tsükkel), 2 manustamist ehk 8 viaali.

Ravikuur: ITT populatsiooni PFS-i mediaan oli 7,7 kuud (33,37 nädalat), mis on ligikaudu 8 ravitsükli. Tulemuseks 16 viaali (1 tsükkel) + 7 viaali*8 (tsüklid) = 72 viaali.

9.4 Tervishoiuteenuste mahtude jaotus raviasutuste vahel

Tabelit on vaja täita juhul, kui tervishoiuteenuste ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st tegemist on konkreetse tervishoiuteenusega, mida osutaks väike arv raviasutusi.

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriarstiabiastutuste kaupa	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade kaupa
Põhja-Eesti Regionaalhaigla	hematoloogia	60%
Tartu Ülikooli Kliinikum	hematoloogia	40%

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusel	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad ravijuhtumile soovitud teenuse kasutamisel	Päevaravi
10.2 Tervishoiuteenused lisaks ravijuhtumile asendusteenuse kasutamisel	Päevaravi
10.3 Kas uus teenus asendab osaliselt või täielikult mõne olemasoleva tervishoiuteenuse?	Teenus asendab osaliselt 308R teenust
10.4 Mil määral on taotletava teenusega seotud uued ravijuhud?	
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> üheaegselt, eelnevalt või hiljem vajalikud tervishoiuteenused (mida ei ole näidatud soovitud teenuse raviarvel), subsideeritud ravimid ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühe aasta jooksul</u> .	N/A
10.6 Alternatiivse ravivormiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või hiljem) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei ole märgitud soovitud teenuse raviarvel), subsideeritud ravimid ja meditsiiniseadmed <u>ühe aasta jooksul isiku kohta</u> .	N/A
10.7 Kas uuel tervishoiuteenusel on teaduslikult tõestatud <u>erinev</u> <u>mõju</u> töövõimetusel kestusele võrreldes alternatiivraviga?	NA
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik taotletava teenuse eest töövõimetuslehel ja mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel asendusravi korral?	NA

11. Kulud ja tasuvus	
11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus	
Esitab ravimitootja koos kuluefektiivsus analüüsiga	
11.2. Tervishoiu majandusanalüüsi kokkuvõte	
Esitab ravimitootja	
11.3 Rahvusvahelised kulutasuvuse hindamised taotletud teenuse näidustuse järgi (v.a ravimid) <i>Palun kajastage maksimaalselt 6 hinnangut.</i>	

11.3.1. Kulutasuvuse hinnangu andnud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutasuvusest
1. Šoti ravimite konsortsium (SMC) (Šoti ravimite konsortsium (SMC), 7. juuni 2021)	2021	Mogamulizumab (Poteligeo®) on näidustatud kaugelearenenud MF või SS-ga (staadium \geq IIB MF ja kõik SS) patsientide raviks pärast vähemalt ühte eelnevat süsteemset ravi, mis on kliiniliselt sobimatu või kes ei allu ravile brentuksimabvedotiiniga.
2. NICE (NICE, 15. detsember 2021)	2021	11 Mogamulizumabi soovitatakse Sézary sündroomi ravivõimalusena täiskasvanutel, kes on saanud vähemalt ühte süsteemset ravi. 1.2 Mogamulizumabi soovitatakse kasutada täiskasvanutel seenja mükoosi ravis juhul kui: <ul style="list-style-type: none"> • staadium 2B või kõrgem • saanud vähemalt 2 süsteemset ravi
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule teenuse eest osaliselt või täielikult tasuda		
Puudub valmisolek teenuse eest maksta.		

12. Tervishoiuteenuste väärkasutamise ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused		
12.1 Tervishoiuteenuste väärkasutamise tõenäosus		Madal, ainult hematoloogide poolt pakutav teenus
12.2 Tervishoiuteenuste liigkasutamise tõenäosus		Madal. Patsientide arv on minimaalne, ravim on näidustatud ainult taotletavatele patsientidele.
12.3 Patsiendi isiksuse ja elustiili võimalik mõju ravitulemustele		Ei
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vaja kehtestada taotlemise tingimused?		Ei
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui vastus punktile 12.4 on jaatav, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise.</i>		
N/a		

13. Kasutatud kirjandus

- Agar, N. S., Wedgeworth, E., Crichton, S., Mitchell, T. J., Cox, M., Ferreira, S., . . . Whittaker, S. J. (2010). Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol*, 28(31), 4730-4739. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.7665>
- Bauersfeld, S. P., Kessler, C. S., Wischnowsky, M., Jaensch, A., Steckhan, N., Stange, R., . . . Michalsen, A. (2018). The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study. *BMC Cancer*, 18(1), 476. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4353-2>
- Beynon, T., Selman, L., Radcliffe, E., Whittaker, S., Child, F., Orłowska, D., . . . Harding, R. (2015). 'We had to change to single beds because I itch in the night': a qualitative study of the experiences, attitudes and approaches to coping of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*, 173(1), 83-92. <https://doi.org/10.1111/bjd.13732>
- Cancer Registry of Norway. (2019). Arsrappport-2018-lymfoide-maligniteter. Published in 2019. In.
- Clinical Outcomes Solutions. (2017). Quality of Life Analysis in Subjects with Cutaneous T-Cell Lymphoma Treated with Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW-0761 (Mogamulizumab) Versus Vorinostat [Internet]. Available from: Data on file. In.
- Demierre, M. F., Gan, S., Jones, J., & Miller, D. R. (2006). Significant impact of cutaneous T-cell lymphoma on patients' quality of life: results of a 2005 National Cutaneous Lymphoma Foundation Survey. *Cancer*, 107(10), 2504-2511. <https://doi.org/10.1002/ncr.22252>
- Dippel E et al: S2k-Leitlinie Kutane Lymphome, Konsentierter Version 30.06.2021 AWMF online
- Duvic, M., Tetzlaff, M. T., Gangar, P., Clos, A. L., Sui, D., & Talpur, R. (2015). Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *J Clin Oncol*, 33(32), 3759-3765. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.3787>
- European Medicines Agency (EMA). (2022). European Public Assessment Report (EPAR). Mogamulizumab (Poteligeo®). EMEA/H/C/004232/0000. [Last updated 28 Apr 2022]. In.
- Fuji, S., & Shindo, T. (2016). Friend or foe? Mogamulizumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Stem Cell Investig*, 3, 70. <https://doi.org/10.21037/sci.2016.09.13>
- Fujii, K. (2018). New Therapies and Immunological Findings in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Oncol*, 8, 198. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00198>
- Gilson, D., Whittaker, S. J., Child, F. J., Scarisbrick, J. J., Illidge, T. M., Parry, E. J., . . . Morris, S. L. (2019). British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. *Br J Dermatol*, 180(3), 496-526. <https://doi.org/10.1111/bjd.17240>
- Girardi, M., & Edelson, R. L. (2000). Cutaneous T-cell lymphoma: pathogenesis and treatment. *Oncology (Williston Park)*, 14(7), 1061-1070; discussion 1070-1064, 1076.
- Hagberg, H & Osmanovic, A. (2020). Clinician interviews. Submission for reimbursement of mogamulizumab (Poteligeo®) for the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome

cutaneous T-cell lymphoma in Sweden; The Swedish Institute for Health Economics (IHE) Lund, Sweden 2020-12-07

Health Insurance Fund. Unique treated patients with Sézary syndrome and mycosis fungoides, Estonia 2019 – 2021, data request Jan 27th, 2022. In.

Hudgens, S., Blackowicz, M., & Roussel, S. (2019). Health Utility Modeling of the EQ-5D in Subjects with Cutaneous T Cell Lymphoma Treated with Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW-0761 (Mogamulizumab) Versus Vorinostat. *Clinical Outcomes Solutions*. In.

Jonak C, Tittes J, Brunner P, Guenova E Mycosis fungoides and Sézary syndrome; *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Deutsche Dermatologische Gesellschaft. | *JDDG* | 1610-0379/2021/1909

Kim, Y., Ortiz-Romero, P., Pro, B., Vermeer, M., Dummer, R., & Halwani, A. (2019). Time to next treatment in patients with previously treated cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) receiving mogamulizumab or vorinostat: A MAVORIC post-hoc analysis. *International Conference on Malignant Lymphoma (ICML) Hematological Oncology*. In.

Kim, Y. H., Bagot, M., Pinter-Brown, L., Rook, A. H., Porcu, P., Horwitz, S. M., . . . Investigators, M. (2018). Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 19(9), 1192-1204. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30379-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30379-6)

Kyowa Kirin. (2018). MAVORIC patient composite photos of response to mogamulizumab [Internet]. Available from: Data on file. In.

Kyowa Kirin. (2019). Clinical KOL interview and survey. 2019. In.

Kyowa Kirin CSR. (2017). Open-label, Multi-center, Randomized Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW-0761 (mogamulizumab) Versus Vorinostat in Subjects with Previously Treated Cutaneous T-cell Lymphoma (CTCL). Aug 2017. In.

Kyowa Kirin HES Analysis of Hospital Episode Statistics data to demonstrate the detailed secondary care treatment pathway for patients with Cutaneous T-Cell Lymphoma in England August 2020 (updated from FINAL_HES CTCL report_v1 0_18DEC2019

Leoni, M., Ito, T., Jones, T., & Li, J. (2019). Efficacy and Safety of Mogamulizumab in Previously Treated, Advanced-Stage Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome Patients: A Post Hoc Analysis of the MAVORIC Study PCN54. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research EU (ISPOR-EU)*. Copenhagen, Denmark. In.

Lymphoma Research Foundation. (2021a). LRF_FACTSHEET_Cutaneous_T Cell_Lymphoma_CTCL. Accessed 01 Aug, 2022. In.

Lymphoma Research Foundation. (2021b). LRF_Non_Hodgkin_Lymphoma_Factsheet. Accessed 01 Aug 2022. In.

Mogamulizumab SmPC. (2022). Mogamulizumab (Poteligeo®) summary of product characteristics (updated on 28/04/2022). In.

NICE. (15 December 2021). Mogamulizumab for previously treated mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Technology appraisal guidance [TA754]*. In.

Olsen, E., Vonderheid, E., Pimpinelli, N., Willemze, R., Kim, Y., Knobler, R., . . . ISCL/EORTC. (2007). Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous

lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 110(6), 1713-1722. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-055749>

Olsen, E. A., Whittaker, S., Kim, Y. H., Duvic, M., Prince, H. M., Lessin, S. R., . . . Cancer, C. L. T. F. o. t. E. O. f. R. a. T. o. (2011). Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*, 29(18), 2598-2607. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.0630>

Orphanet. (2009). Classic mycosis fungoides (Last update: June 2009). In.

Orphanet. (2013). Sézary syndrome (Last update: August 2013). In.

Parker, S. R., & Bethaney, J. V. (2009). Cutaneous T cell lymphoma-mycosis fungoides and Sezary syndrome: an update. *G Ital Dermatol Venereol*, 144(4), 467-485.

Pickard, A. S., Neary, M. P., & Cella, D. (2007). Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*, 5, 70. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-5-70>

Porcu, P., Hudgens, S., Horwitz, S., Quaglino, P., Cowan, R., Geskin, L., . . . Duvic, M. (2020). Quality of Life Effect of the Anti-CCR4 Monoclonal Antibody Mogamulizumab Versus Vorinostat in Patients With Cutaneous T-cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 21(2), 97-105. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.09.003>

Porcu, P., Hudgens, S., Quaglino, P., Cowan, R., Floden, L., Leoni, M., . . . Duvic, M. (2018). Quality of life in cutaneous T-cell lymphoma subjects treated with anti-CCR4 monoclonal antibody mogamulizumab versus vorinostat: Results from the phase 3 MAVORIC trial. In (Vol. 36, pp. 7577–7577). *Journal of Clinical Oncology*.

Prince, H. M., Kim, Y. H., Horwitz, S. M., Dummer, R., Scarisbrick, J., Quaglino, P., . . . group, A. s. (2017). Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*, 390(10094), 555-566. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31266-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31266-7)

Quaglino, P., Hudgens, S., Porcu, P., Cowan, R., Floden, L., Tsianakas, A., . . . Duvic, M. (2018). Quality of life in cutaneous t-cell lymphoma subjects treated with the anticcr4 monoclonal antibody mogamulizumab versus vorinostat: results from the phase 3 mavoric trial | Cochrane Library [Internet]. In.

Quaglino P, Iversen L, Dummer R, Musiek A, Rosen JP; The Correlation Between Skin Response and Blood Involvement with Mogamulizumab Presented at the 16th European Association of Dermato Oncology (EADO) Virtual Congress, 12–14 October 2020; Vilnius, Lithuania.

Regionala cancercentrum i samverkan. (2022). Hudlymfom - Nationellt vårdprogram (Version 2.2 dated 22Feb2022).

Scarisbrick J Zinzani PR, Cowan R, Nicolay JP, Caballero D, Sokol L, Pinter-Brown L, Rosen JP; Efficacy and Safety of Mogamulizumab by Patient Blood Classification Presented at the 16th European Association of Dermato Oncology (EADO) Virtual Congress, 12–14 October 2020; Vilnius, Lithuania

Selman, L. E., Beynon, T., Radcliffe, E., Whittaker, S., Orłowska, D., Child, F., & Harding, R. (2015). 'We're all carrying a burden that we're not sharing': a qualitative study of the impact of cutaneous T-cell lymphoma on the family. *Br J Dermatol*, 172(6), 1581-1592. <https://doi.org/10.1111/bjd.13583>

Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R., . . . Jaffe, E. S. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127(20), 2375-2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>

The Scottish Medicines Consortium (SMC). (07 June 2021). Mogamulizumab 4mg/mL concentrate for solution for infusion (Poteligeo®), SMC2336. In.

Trautinger, F., Eder, J., Assaf, C., Bagot, M., Cozzio, A., Dummer, R., . . . Knobler, R. (2017). European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*, 77, 57-74. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.027>

UK clinician interview references from NICE submission: Kyowa Kirin. (2019). Clinical KOL interview and survey. 2019.. and Kyowa Kirin. UK Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) advisory board meeting. 5 March 2019. In.

Visible Analytics Ltd. (2020). 5611: Clinical Systemic Literature Review of Mogamulizumab in Relapsed/Refractory Cutaneous T-cell Lymphoma. In.

Wilcox, R. A. (2017). Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 92(10), 1085-1102. <https://doi.org/10.1002/ajh.24876>

Willemze, R., Jaffe, E. S., Burg, G., Cerroni, L., Berti, E., Swerdlow, S. H., . . . Meijer, C. J. (2005). WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 105(10), 3768-3785. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-09-3502>

R. Willemze, , E. Hodak, P. L. Zinzani, L. Specht4 & M. Ladetto, on behalf of the ESMO Guidelines Committee; Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv30–iv40, 2018doi:10.1093/annonc/mdy133

Williams, K., Gibson, A., McNamara, L., Jones, T., & Lloyd, A. J. (2020). Health state utilities associated with caring for an individual with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *J Med Econ*, 23(10), 1142-1150. <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1793764>

Zackheim, H. S., Amin, S., Kashani-Sabet, M., & McMillan, A. (1999). Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol*, 40(3), 418-425. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(99\)70491-3](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(99)70491-3)

Kohaldamise kuupäev	
Taotleja esindusõigusliku isiku nimi ja allkiri	<i>Digitaalselt allkirjastatud</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	